

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001 年 9 月 27 日 (27.09.2001)

PCT

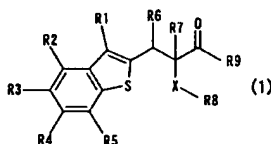
(10) 国際公開番号  
WO 01/70723 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 333/60, A61K 31/381, 31/5377, A61P 43/00, 3/06, 9/10
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/02170
- (22) 国際出願日: 2001 年 3 月 19 日 (19.03.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2000-79194 2000 年 3 月 22 日 (22.03.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三井化学株式会社 (MITSUI CHEMICALS, INC.) [JP/JP]; 〒100-6070 東京都千代田区霞が関三丁目2番5号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 角田秀俊 (TSUNODA, Hidetoshi) [JP/JP]. 千葉恭子 (CHIBA, Kyoko) [JP/JP]. 中尾俊史 (NAKAO, Toshifumi) [JP/JP]. 浅田典明 (ASADA, Noriaki) [JP/JP]. 竹林のぞみ (TAKEBAYASHI, Nozomi) [JP/JP]; 〒297-0017 千葉県茂原市東郷1144 三井化学株式会社内 Chiba (JP). 深澤信幸 (FUKAZAWA, Nobuyuki) [JP/JP]; 〒100-6070 東京都千代田区霞が関三丁目2番5号 三井化学株式会社内 Tokyo (JP). 木林健治 (KIBAYASHI, Kenji) [JP/JP]; 〒565-0836 大阪府吹田市佐井寺3-21-28 Osaka (JP). 右田秀幸 (MIGITA, Hideyuki) [JP/JP]; 〒297-0017 千葉県茂原市東郷2141 Chiba (JP). 森川麻紀 (MORIKAWA, Maki) [JP/JP]; 〒297-0012 千葉県茂原市六ツ野2785-1 Chiba (JP).

[続葉有]

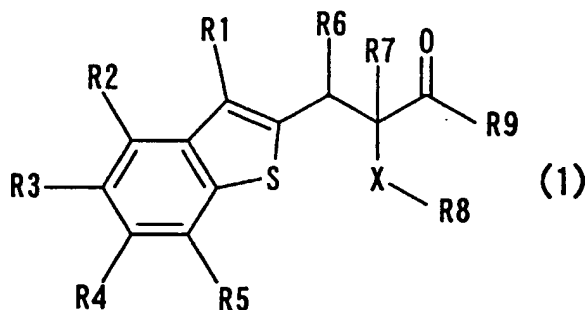
(54) Title: BENZOTHIOPHENE DERIVATIVES AND MEDICINAL USE THEREOF

(54) 発明の名称: ベンゾチオフェン誘導体とその医薬用途



(57) Abstract: Drugs containing as the active ingredient benzothiophene derivatives represented by the following general formula (1), which have an effect of activating peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)  $\alpha$  or  $\gamma$  (i.e., nuclear transcriptional factors) to thereby prevent or treat various diseases wherein these PPARs participate, can be provided.

(57) 要約:



で表わされるベンゾチオフェン誘導体を有効成分として、核内転写因子であるペルオキシソーム増殖活性化受容体 (PPAR)  $\alpha$  または  $\gamma$  を活性化することによって、これらが関与する各種疾患の予防または治療のための医薬を提供することができる。

BEST AVAILABLE COPY

WO 01/70723 A1



(74) 代理人: 金田 暢之, 外 (KANEDA, Nobuyuki et al.); 〒  
107-0052 東京都港区赤坂1丁目9番20号 第16興和ビ  
ル8階 Tokyo (JP). 添付公開書類:  
— 国際調査報告書

(81) 指定国 (国内): CN, KR, US.

(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE,  
DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

## 明 細 書

### ベンゾチオフェン誘導体とその医薬用途

#### 技 術 分 野

本発明は、生体内の各種細胞に対して核内転写因子であるペルオキシソーム増殖活性化受容体（以下PPARと称す） $\alpha$ または $\gamma$ 活性化することによって薬理作用を示す各種疾患の予防または治療薬に有効な新規ベンゾチオフェン誘導体に関するものである。ここでの各種疾患とは、特に糖尿病における血糖低下作用または脂質低下作用、糖尿病における合併症、高脂質血症、動脈硬化症、各種血栓症等を示し、さらには慢性関節リュウマチ、変形性関節炎、喘息、気管支炎、アレルギー性疾患、炎症性内臓疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、敗血症、敗血症性ショック、ケプラ・結核症、多発性硬化症、DIC等の虚血性血管障害、大脳マラリア、肝炎、癌、自己免疫疾患および癌やエイズ等のウイルス性疾患で問題となる悪液質等の広範な炎症性疾患を示す。

#### 背 景 技 術

糖尿病患者は、最近の生活習慣の変化から増大傾向にあり、我が国では700万人近くの罹患者が、境界領域まで含めると1300万人以上の患者がいると言われている（最近の厚生省糖尿病調査研究班の報告では、我が国の40歳以上の人口の約10%が糖尿病に罹患しているとの報告もある。糖尿病学の進歩 '96（第30集），診断と治療社，東京，P25，1996）。世界的に見てもこの傾向は変わらず、今後の高齢化社会の到来を前に、その対策が社会的に急がれている。

糖尿病の病態は、インスリンの絶対的・相対的作用不足による持続的な高血糖状態といえる。この持続的な高血糖は、腎症、網膜症、神経障害等の各種慢性合併症を引き起こし、その病態を複雑かつ深刻なものにしている（Diabetes Mellitus Metabolism, Vol. 36, Suppl. 1,

P22, 1987)。これらの対策として、糖代謝を改善し、持続的な高血糖状態を阻止する薬剤の開発が重要になってくる。ここでこの糖尿病の病態には、インスリン依存型（1型）とインスリン非依存型（2型）の2つのタイプが存在するが、我が国ではそのほとんどが2型すなわちインスリン非依存型糖尿病である。この2型糖尿病の成因には、インスリン抵抗性とインスリン分泌不全が知られており、治療薬もこの2つの方向から検討がなされている。

インスリン分泌不全に対しては、インスリン療法を始め、古くから知られている、トルブタミド、アセトヘキサミド、グリベンクラミド等のスルホニルウレア（SU）剤（Oral Hypoglycemic Agents, N. Engl. J. Med., Vol. 321, P1231, 1989）が幅広く使用されている。しかし、SU剤は強力な血糖低下作用は有するが、重篤な副作用である低血糖の危険性があるため（Diabetic Med., Vol. 5, P315, 1988）、使用しづらい薬剤である。またSU剤の長期使用は、肥満の助長（Curr. Opin. Nephrol. Hypertens., Vol. 1, P291, 1992）二次無効等の問題も有している。

インスリン抵抗性に対しては、以前よりフェンホルミン、メトホルミン等のビグアナイド剤が使用されている。これらビグアナイド剤は血糖低下作用が十分でなかったり、また重篤な乳酸-アシドーシスを引き起こし易いという欠点等があり（Diabetic Med., Vol. 5, P315, 1988, Practice, Vol. 13, P331, 1996）臨床的には使用しにくい薬剤と考えられている。

この欠点を解決するために、近年新たなインスリン抵抗性改善薬としてチアゾリジンジオン骨格を有するいくつかの薬剤が臨床応用され（トログリタゾン、ピオグリタゾン等の薬剤、特開昭55-22636号公報、特開昭60-51189号公報、特開平6-157522号公報等）、また上記のチアゾリジンジオン系薬剤以外にもイソオキサゾール環を有する化合物（WO95/18125）、フェニルプロピオン酸誘導体（WO93/21166、WO96/04260、特開平11-158144号公報）、マロン酸誘導体（特開平9-323982）、

チロシン誘導体（特開平8-325263）等が開発されつつある。しかしこれら薬剤も、その作用強度は必ずしも充分満足されるものではなく、又、肝毒性、循環器等の副作用などその使用面で懸念される所（Lancet. , Vol. 350, P1748, 1997）がある。

加えてインスリン抵抗性の惹起原因として、長期の高血糖状態は当然であるが、近年血中遊離脂肪酸および中性脂肪の役割も近年重要視されるようになった（Prostaglandins Leukotriens Essent. Fatty Acid, Vol. 53, P385, 1995）。よって、効率良くインスリン抵抗性を改善する為には単に血糖低下作用を有するだけではなく血中脂質低下作用も必要との認識も広まりつつある。

一方、PPARはサブタイプとして現在までにPPAR $\alpha$ 、PPAR $\beta$  ( $\delta$ )、PPAR $\gamma$ 等が知られている（Latruffe N. and Vamecq J. , Biochimie, Vol. 79, P81, 1997）。PPAR $\alpha$ 活性化薬は、近年主に脂質代謝を促進し血中脂質低下作用を示すと考えられるようになってきた。たとえば、既に臨床応用されているフィブレート系の高脂血症治療薬（クロフィブレート、ベザフィブレート等）は弱いながらPPAR $\alpha$ 活性化作用を有し、薬理作用発現のメカニズムの一つではないかと言われている。また、先に挙げたインスリン抵抗性改善薬（チアゾリジン系薬剤等）の血糖低下作用の一部は、PPAR $\gamma$ 活性化作用に由来するのではないかと考えられている。このようにPPARは生体内において糖代謝または脂質代謝に対し重要な役割を担っていることが近年明らかになりつつある。

加えて、PPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$ 共に、従来考えられてきた脂質代謝、糖代謝への関与以外にも広範囲な炎症系細胞への関与が知られるようになり（医学のあゆみ Vol. 190, No. 10, P928, 1999）、新規なメカニズムに基づく新たな抗炎症薬への応用も期待されている。

このようにPPAR $\alpha$ または $\gamma$ 活性化薬は先に挙げたような多くの疾患の予防または治療薬として期待されるが、従来から知られている薬剤はPPARのサブタイプ（ $\alpha$ または $\gamma$ ）に対して単独であるかまたは活性化の強度が十分でない等

によって、十分な有効性を示さなかったりあるいは有効性を示す患者が限定されるなどの不都合があった。また毒性、薬物動態等においても医薬品としてまだまだ多くの問題を抱えており、さらに効果が高くかつ適応可能な患者の広い上記疾患に対する予防または治療薬の開発が望まれている。

一方、ベンゾチオフェン骨格を有する化合物は過去にも多くの報告があり、いくつかの化合物は医薬品として臨床応用されている。一例として、抗エストロゲン剤としてラロキシフェン塩酸塩（リリー社）が、抗菌剤としてセルタコナゾール硝酸塩（フェレール社）が、抗炎症剤としてジリユートン（アボット社）等が挙げられる。一方我々も特開平10-175970に細胞接着阻害剤としてベンゾチオフェン誘導体を報告した。しかしこれら化合物にはPPAR $\alpha$ または $\gamma$ 活性化作用に関する記載は一切無く、またそれら作用に基づく糖尿病における血糖低下作用または脂質低下作用、糖尿病における合併症、高脂質血症、動脈硬化症、各種血栓症等、さらには慢性関節リュウマチ、変形性関節炎、喘息、気管支炎、アレルギー性疾患、炎症性内臓疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、敗血症、敗血症性ショック、ケブラ・結核症、多発性硬化症、DIC等の虚血性血管障害、大脳マラリア、肝炎、癌、自己免疫疾患および癌やエイズ等のウイルス性疾患で問題となる悪液質等の広範な炎症性疾患の改善作用の記載はまったく無い。

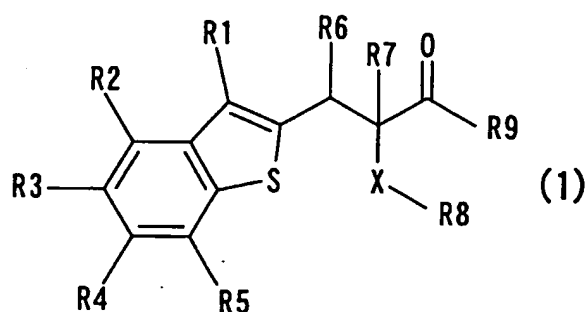
#### 発 明 の 開 示

本発明の課題は、PPAR $\alpha$ または $\gamma$ 活性化作用を有し、特に血糖低下作用または脂質低下作用を有する糖尿病およびその合併症、高脂質血症、動脈硬化症、各種血栓症等の、さらには慢性関節リュウマチ、変形性関節炎、喘息、気管支炎、アレルギー性疾患、炎症性内臓疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、敗血症、敗血症性ショック、ケブラ・結核症、多発性硬化症、DIC等の虚血性血管障害、大脳マラリア、肝炎、癌、自己免疫疾患および癌やエイズ等のウイルス性疾患で問題となる悪液質等の広範な炎症性疾患の予防または治療薬として有用な新規ベンゾチオフェン誘導体を提供することである。

本発明者等は、上記課題を解決するために、細胞レベルおよび各種病態動物レ

ベルでPPAR $\alpha$ または $\gamma$ 活性化作用、血糖低下作用および脂質低下作用を有する化合物を鋭意努力して探索した結果、本発明で示した新規ベンゾチオフェン誘導体が、強いPPAR $\alpha$ または $\gamma$ 活性化作用、強い血糖低下作用または強い脂質低下作用をも有することを見出した。さらにはこれら化合物が、低毒性、良好な経口吸収性等医薬品として非常に有用であることを見だし本発明を完成した。

本発明にかかるベンゾチオフェン誘導体は、下記式(1)：



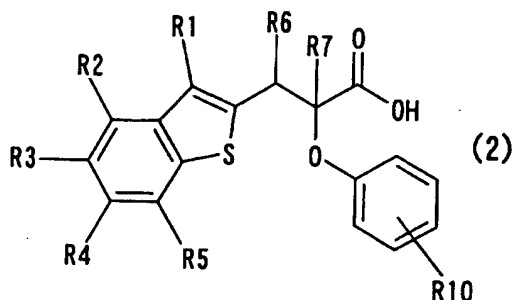
(式中、R1, R2, R3, R4, R5は互い独立して水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～4の低級アルキルオキシ基、ニトロ基、カルボキシ基、置換されても良いカルバモイル基、炭素数1～4の低級アルコキシカルボニル基、置換されても良いフェノキシ基、チオール基、炭素数1～4の低級アルキルチオール基、置換されても良いフェニルチオ基、炭素数1～4の低級アルキル基で置換されてもよいアミノ基、炭素数1～4の低級アルキルカルボニル基で置換されたアミノ基または置換されてもよいベンゾイル基で置換されたアミノ基を示し、R6は水素原子または炭素数1～4の低級アルキル基を示し、R7は水素原子、炭素数1～4の低級アルキル基または炭素数1～4の低級アルキルオキシ基を示し、さらに、R6とR7は直接結合して炭素-炭素二重結合を形成しても良く、R8は水素原子、炭素数1～4の低級アルキル基、置換されてもよいフェニル基、炭素数1～4の低級アルキルオキシ基、炭素数1～4の低級アルキル基で置換されてもよいアミノ基または置換されてもよいフェニルアミノ基を示し、R9は水酸基、炭素数1～4の低級アルキルオキ

シ基、置換されてもよいフェニルオキシ基、炭素数1～4の低級アルキル基で置換されてもよいアミノ基または置換されてもよいフェニルアミノ基を示し、Xは酸素原子、硫黄原子またはカルボニル基を示す。) で表されるものである。

このベンゾチオフェン誘導体の薬学的に許容される塩のも本発明に含まれる。

本発明のベンゾチオフェン誘導体の好ましい態様として、以下の化合物を挙げることができる。

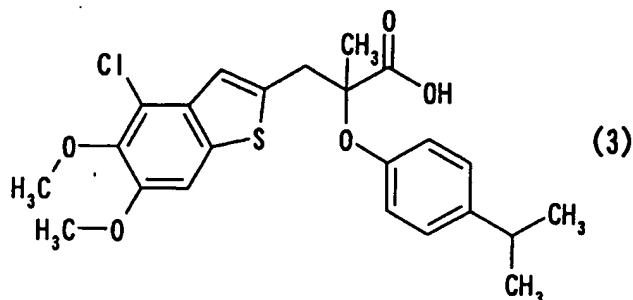
1. 式 (2) :



(式中R1、R2、R3、R4、R5、R6およびR7は式(1)と同義である。R10は水素原子、水酸基、炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、ニトロ基、ハロゲン原子、カルボキシル基、炭素数1～4の低級アルコキシカルボニル基、置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいアミノ基置換されてもよいカルバモイル基または置換されてもよいアミジノ基を示す。) で表されるベンゾチオフェン誘導体。



## 2. 式 (3)



で表される化合物。

本発明にかかるベンゾチオフエン誘導体及びその薬学的に許容される塩は、医薬の有効成分として有用である。例えば、本発明にかかるベンゾチオフエン誘導体及びその薬学的に許容される塩を用いて、核内転写因子であるペルオキシゾーム増殖活性化受容体 (PPAR)  $\alpha$  または  $\gamma$  作動薬、糖尿病予防または治療薬、高脂血症予防または治療薬、動脈硬化症予防または治療薬などを調製することができる。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明について以下にさらに詳しく説明する。

上記式 (1) の置換基において、炭素数 1～4 の低級アルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基またはブチル基等を表し、炭素数 1～4 の低級アルキルオキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、またはブトキシ基等を表し、炭素数 1～4 のアルキルカルボニル基とは、アセチル基、プロピオニル基またはブタノイル基等を表し、ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表す。さらに薬理学的に許容される塩とは、本発明化合物と無毒性の塩を形成するものであれば、特に限定されないが、酸性官能基に対しては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等の無機塩基塩、さらにはアンモニウム塩、トリメチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、リジン塩、アルギニン塩等の

有機塩基塩を挙げることが出来る。また、塩基性官能基に対しては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩等の無機酸塩、さらには酢酸塩、フマル酸塩、マロン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。

以下に本発明化合物の合成法について説明する。

#### [合成法 1]

本発明化合物または該化合物合成の重要中間体となる式 (5 a) または (5 b) で示される飽和型ベンゾチオフェン誘導体の合成法としては以下の各方法を用いることができる

##### (合成法 1-1)

式 (3 a) で示されるカルボン酸誘導体と式 (4) で示される 2-ハロメチルベンゾチオフェン誘導体を塩基性条件下で反応させ目的とする式 (5 a) で示される飽和型ベンゾチオフェン誘導体を得る方法。

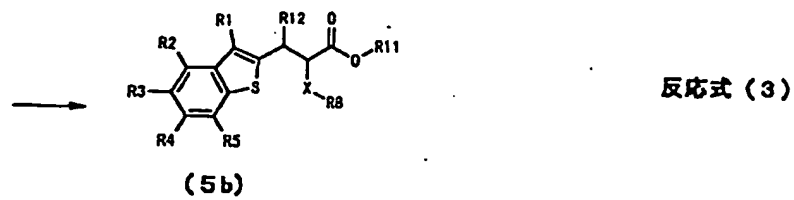
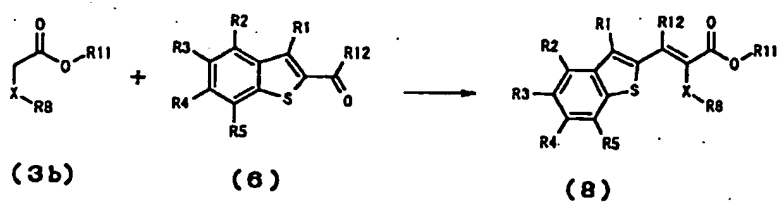
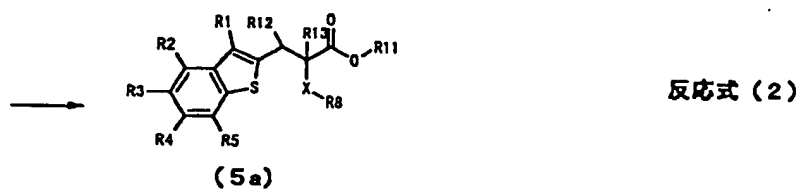
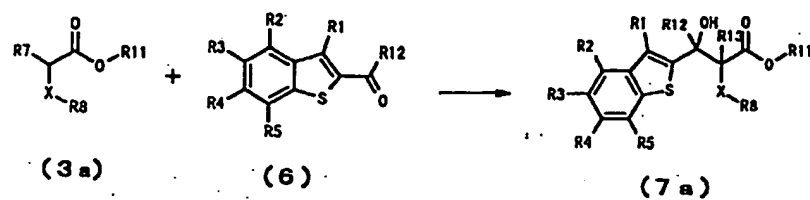
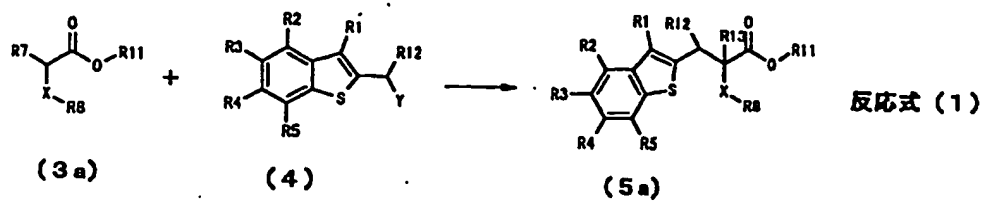
##### (合成法 1-2)

式 (3 a) で示されるカルボン酸誘導体と式 (6) で示されるベンゾチオフェン-2-アルデヒドまたはケトン誘導体を塩基性条件下で反応させ、式 (7 a) で示されるアルコール誘導体に導いた後に、脱水酸基反応をほどこし式 (5 a) で示される飽和型ベンゾチオフェン誘導体を得る方法。

##### (合成法 1-3)

式 (3 b) で示されるカルボン酸誘導体と式 (6) で示されるベンゾチオフェン-2-アルデヒドまたはケトン誘導体を塩基性または酸性条件下で脱水縮合反応させ、式 (8) で示される不飽和型ベンゾチオフェン誘導体に導いた後に、水素添加反応等の還元反応をほどこし式 (5 b) で示される飽和型ベンゾチオフェン誘導体を得る方法。

これらの方法の一例を反応式 (1) ~ (3) に示す。



(式中R1、R2、R3、R4、R5、R7、R8およびXは前記と同義。R1は炭素数1～4の低級アルキル基または置換されてもよいフェニルオキシ基を示し、R12は水素原子または炭素数1～4の低級アルキル基を示し、R13は水素原子、炭素数1～4の低級アルキル基または炭素数1～4の低級アルキルオキシ基を示し、Yはハロゲン原子を示す。)

次に各反応式に基づく反応について説明する。

(1) 反応式(1)について

出発物質である式(3a)、(3b)、(4)および(6)で示される化合物は、公知の方法またはそれに準じた方法によって合成可能である(式(3a)、

(3b)の化合物合成法に関しては、J. Med. Chem. Vol. 39, P 4783, 1996等を、式(4)、(5)の化合物合成法に関しては、特開昭60-209577号公報、特開平2-085281号公報、WO95-15323、J. Med. Chem., Vol. 35, P958, 1992等を参照のこと)。

式(5a)を合成するために使用できる塩基に特に制限はなく、例えば金属ナトリウムまたは金属カリウム等のアルカリまたはアルカリ土類金属、水素化ナトリウムまたは水素化カリウム等の水素化アルカリまたはアルカリ土類金属、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドまたはカリウムtertブトキシド等の金属アルコキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸セシウム等の無機塩基、ピリジン、トリエチルアミン1,8-ジアザビジクロ-7-ウンデセン(以下DBUと称す)等の有機塩基、リチウムジイソプロピルアミド(以下LDAと称す)、リチウムイソプロピルシクロヘキシルアミド(以下LICAと称す)またはリチウムヘキサメチルジシラジド(以下LiHMDSと称す)等のアルカリ金属アミド化合物等が使用可能である。

使用可能な溶媒には特に制限はないが水、メタノールまたはエタノール等のプロトン性溶媒、ピリジン、トリエチルアミン、テトラヒドロフラン(以下THFと称す)、ジメチルホルムアミド(以下DMFと称す)、ジエチルエーテル、ジメチルスルホキシド(以下DMSOと称す)、ジクロロメタン、クロロホルムお

よびトルエン等の非プロトン性溶媒が例示できる。反応は、 $-100^{\circ}\text{C}$ ～溶媒の沸点の範囲で可能であるが、好ましくは $-100^{\circ}\text{C}$ ～室温の範囲である。

(2) 反応式2について

式(7a)を合成するために使用可能な塩基および溶媒には特に制限はないが、先に示した式(5a)の化合物の合成と同様な塩基および溶媒が例示される。また、反応は、 $-100^{\circ}\text{C}$ ～溶媒の沸点の範囲で可能であるが、好ましくは $-100^{\circ}\text{C}$ ～室温の範囲である。

式(7a)の化合物の水酸基の還元方法は、直接還元する方法と一旦脱離基に導びいた後に還元する方法のいずれかを選択することによって実施可能である。直接還元する方法としては、トリエチルシラン等のアルキルシランを酸触媒存在下作用させる方法または水素雰囲気下各種水素添加金属触媒を用いる方法が実施できる。酸触媒としては、塩酸、硫酸および硝酸等の無機プロトン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸およびp-トルエンスルホン酸等の有機プロトン酸、3フッ化ホウ素等のルイス酸等が使用可能である。この反応に使用できる溶媒としては、特に制限はないがトリフルオロ酢酸および酢酸等のプロトン性溶媒、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム、ジエチルエーテル等の非プロトン性溶媒が例示できる。反応温度は、 $-20^{\circ}\text{C}$ ～溶媒の沸点の範囲で実施可能である。一方、水素雰囲気下各種水素添加金属触媒、たとえばパラジウム炭素、酸化白金およびラネーニッケル等を用いる方法が実施可能である。この時使用可能な溶媒として特に制限はないが水、メタノールおよびエタノール等のプロトン性溶媒、酢酸エチル、THF、DMF等の非プロトン性溶媒等が例示される。

一旦脱離基に導びいた後に還元する方法としては、一般に用いられる水酸基のハロゲン化試薬を用いてハロゲン化物とするか、または一般に用いられる水酸基のスルホン酸エステル化試薬を用いてスルホン酸エステルへと導びいた後に、先に例示したような水素雰囲気下各種水素添加金属触媒、たとえばパラジウム炭素、酸化白金およびラネーニッケル等を用いる方法で実施可能である。また、還元の方法としては水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム等のハイド

ライドによる還元反応も利用できる。

(3) 反応式 (3) について

式 (8) の合成に使用可能な塩基および酸に特に制限はないが、塩基としては金属ナトリウムまたは金属カリウム等のアルカリまたはアルカリ土類金属、水素化ナトリウムまたは水素化カリウム等の水素化アルカリまたはアルカリ土類金属、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドまたはカリウム *tert* ブトキシド等の金属アルコキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸セシウム等の無機塩基、ピリジン、DBU等の有機塩基、LDA、L I C A または L i H M D S 等のアルカリ金属アミド化合物等が使用可能であり、酸としては塩酸、硫酸および硝酸等の無機プロトン酸、酢酸、メタンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸およびトリフルオロメタンスルホン酸等の有機プロトン酸、3 フッ化ホウ素等のルイス酸等が使用可能である。使用可能な溶媒には特に制限はないが水、メタノールまたはエタノール等のプロトン性溶媒、ピリジン、トリエチルアミン、THF、DMF、ジエチルエーテル、DMSO、ジクロロメタン、クロロホルムおよびトルエン等の非プロトン性溶媒が例示できる。反応は、 $-20^{\circ}\text{C}$  ~ 溶媒の沸点の範囲で可能である。

式 (8) の不飽和結合を飽和する方法としては、先に例示した水素雰囲気下各種水素添加金属触媒、たとえばパラジウム炭素、酸化白金およびラネーニッケル等を用いる方法で実施可能である。また、アルコール、例えばメタノールまたはエタノール等のプロトン性溶媒中でマグネシウムを用いることでも実施可能であり、効率よく式 (5 b) を得ることができる。この場合の反応温度は、 $-20^{\circ}\text{C}$  ~ 溶媒の沸点において実施可能である。

[合成法 2]

本発明化合物または該化合物合成の重要中間体となる式 (8) で示される不飽和型ベンゾチオフェン誘導体の合成法としては以下の各方法を用いることができる。

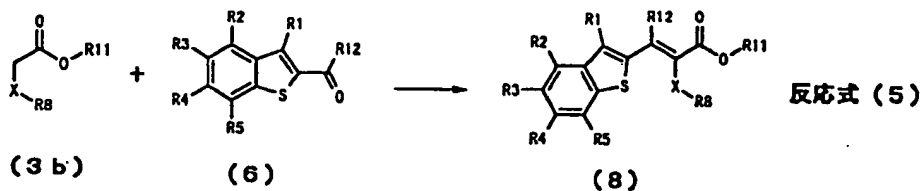
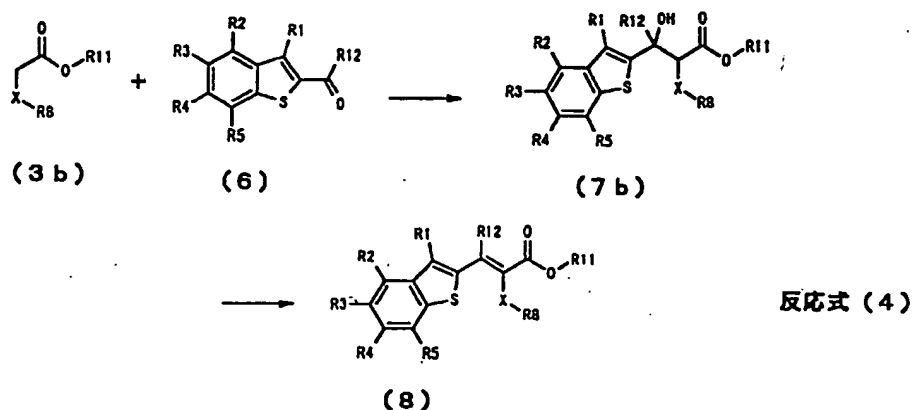
(合成法 2-1)

式(3b)で示されるカルボン酸誘導体と式(6)で示されるベンゾチオフェン-2-アルデヒドまたはケトン誘導体を塩基性条件下で反応させ、式(7b)で示されるアルコール誘導体に導いた後に、脱水反応をほどこし式(8)で示される不飽和型ベンゾチオフェン誘導体を得る方法。

(合成法2-2)

先に例示もしたが式(3b)で示されるカルボン酸誘導体と式(6)で示されるベンゾチオフェン-2-アルデヒド誘導体を塩基性または酸性条件下で脱水縮合反応させ、式(8)で示される不飽和型ベンゾチオフェン誘導体を得る方法。

これらの方法の一例を反応式(4)および(5)で示す。



(式中R1、R2、R3、R4、R5、R8、R11、R12およびXは前記と同義。)

次に上記の各反応式に基づく反応について説明する。

(1) 反応式(4)について

式(7b)を合成するために用いることができる塩基に特に制限は無く、例えば反応式(2)の式(7a)の合成と同様の化合物が使用可能である。使用可能な溶媒、反応温度についても前記同様である。また、式(7b)から式(8)の化合物の合成は脱水反応であり、酸を用いた直接的な脱水反応による方法、または一旦脱離基を持った誘導体とした後に塩基処理によって不飽和結合を形成する方法等が実施可能である。

酸を用いた直接的な脱水反応では使用できる酸に特に制限はないが、塩酸、硫酸および硝酸等の無機プロトン酸、酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸およびトリフルオロメタンスルホン酸等の有機プロトン酸、3フッ化ホウ素等のルイス酸等が使用可能である。使用可能な溶媒には特に制限はないが水、メタノールまたはエタノール等のプロトン性溶媒、ピリジン、トリエチルアミン、THF、DMF、ジエチルエーテル、DMSO、ジクロロメタン、クロロホルムおよびトルエン等の非プロトン性溶媒が例示できる。反応は、 $-20^{\circ}\text{C}$ ～溶媒の沸点の範囲で可能である。

一旦脱離基に導く方法は特に制限は無く、水酸基を脱離基に導く一般的な手法が使用可能であるが、例示としては前記式(7a)から式(5a)の合成で開示した方法が挙げられる。続く不飽和結合生成反応に用いることが可能な塩基も特に制限はないが、金属ナトリウムまたは金属カリウム等のアルカリまたはアルカリ土類金属、水素化ナトリウムまたは水素化カリウム等の水素化アルカリまたはアルカリ土類金属、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドまたはカリウムtertブトキシド等の金属アルコキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸セシウム等の無機塩基、ピリジン、DBU等の有機塩基、LDA、LICAまたはLiHMDs等のアルカリ金属アミド化合物等が使用可能である。また、使用可能な溶媒には特に制限はないが水、メタノール



またはエタノール等のプロトン性溶媒、ピリジン、トリエチルアミン、THF、DMF、ジエチルエーテル、DMSO、ジクロロメタン、クロロホルムおよびトルエン等の非プロトン性溶媒が例示できる。反応は、 $-20^{\circ}\text{C}$ ～溶媒の沸点の範囲で可能である。

(2) 反応式 (5) について

合成法は前記の反応式 (3) の説明の中で用いた方法と同様の方法により実施可能である。

[合成法 3]

本発明化合物の式 (1) および (2) の化合物に含まれるカルボン酸またはカルボン酸アミド化合物の合成法としては以下の方法を用いることができる。

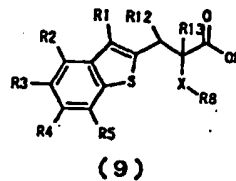
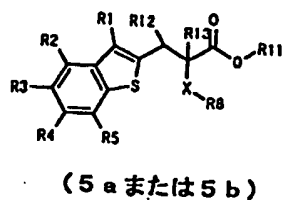
(合成法 3-1)

合成法 1 および 2 で示された式 (5 a, 5 b) および式 (8) の化合物のエステル基を塩基性または酸性条件にて加水分解することによって式 (9) または式 (10) で示されるカルボン酸誘導体に導く方法。

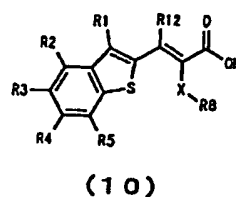
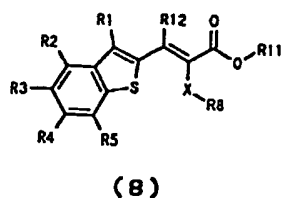
(合成法 3-2)

また、続いて適切なアミンとの縮合剤存在下またはカルボン酸誘導体を一旦酸ハロゲン化物に導いた後に適切なアミンとの反応によって各種アミド化合物に誘導する方法を例示することができる。

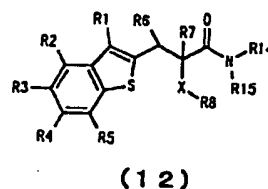
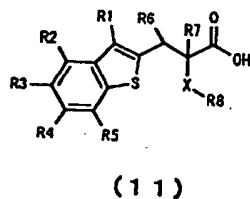
これらの合成法の一例の詳細を反応式(6)および(7)を示す。



または



反応式(6)



反応式(7)

(式中R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7、R8、R11、R12、R13およびXは前記と同義。R14およびR15互いに独立しては、炭素数1～4の低級アルキル基または置換されてもよいフェニル基等を示す。)

次に、各反応式に基づく反応について説明する。

(1) 反応式(6)について

式(9)または(10)を合成するために使用可能な酸および塩基は特に制限は無い。また、酸性条件下の加水分解反応に用いることができる酸としては特に制限はないが塩酸、硫酸および硝酸等の無機酸、トリフルオロ酢酸またはトリフルオロメタンスルホン酸等の有機酸等が使用可能である。溶媒としては、水または任意の有機溶媒との混合溶媒が使用可能である。任意の有機溶媒とは、特に制

限は無いがメタノール、エタノール等のプロトン性溶媒、THF、DMF、ジオキサンおよびDMSO等の非プロトン性溶媒が挙げられる。混合溶媒の混合比に特に制限はない。反応温度は、0℃から溶媒の沸点で実施可能である。

塩基性条件下の加水分解反応に用いることができる塩基としては特に制限は無いが水酸化ナトリウム、水酸化リチウムまたは水酸化カリウム等が使用可能である。溶媒としては、単独で水、メタノールまたはエタノール等のプロトン性溶媒、THF、DMSO、DMFまたはジオキサン等の非プロトン性溶媒が使用可能である。また、水または任意の有機溶媒との混合溶媒が使用可能であり、混合有機溶媒の数、混合比に特に制限は無い。ここで言う任意の有機溶媒とは、特に制限は無いがメタノール、エタノール等のプロトン性溶媒、THF、DMF、ジオキサンおよびDMSO等の非プロトン性溶媒が挙げられる。反応温度は、-20℃から溶媒の沸点で実施可能である。

#### (2) 反応式 (7) について

式 (12) で示されるアミド化合物の合成手法としては、縮合剤を用いる直接的方法および酸ハロゲン化物を経由する方法等が例示される。

アミド化反応に用いることが可能な縮合剤としては特に制限はないが、1, 1-カルボニルビスイミダゾール (以下CDIと称す)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (以下DCCと称す)、シアノリン酸ジエチル (以下DECPと称す) およびクロロギ酸エチル等を用いた混合酸無水物法等が使用可能である。

また、一般的に用いられる酸ハロゲン化合成試薬を用い一旦対応する酸ハロゲン化物へと導いた後に一般的に知られたアミド化法によっても式 (12) で示されるアミド化合物の合成が可能である。

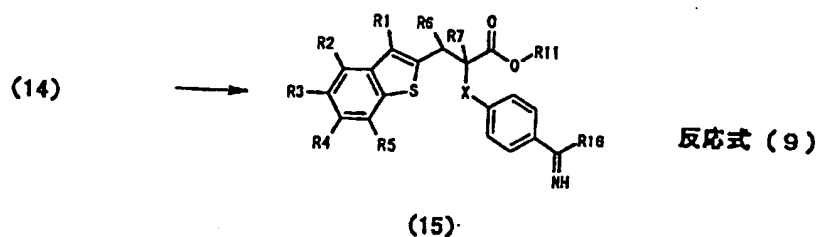
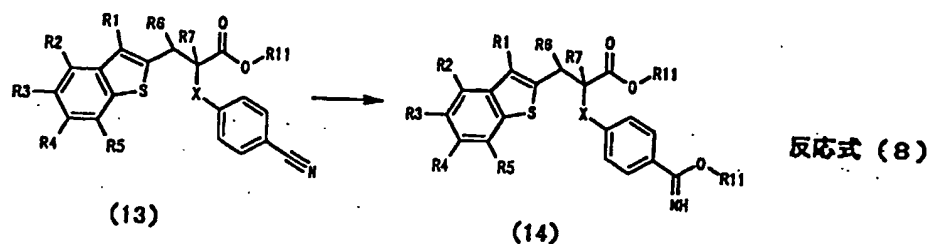
#### [合成法4]

合成法1および2で示された式 (5a, 5b) および式 (8) の化合物は適切な処理により、各種誘導体に導くことができる。一例を以下に示す。

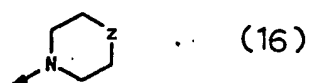
(1) 式 (13) で示されるシアノ誘導体は、アルコール中にて酸の作用によって式 (14) で示されるイミデート誘導体に導くことができる。

(2) 式(14)で示されるイミデート誘導体は、更に適切なアミンの存在下式(15)で示されるアミジン誘導体に誘導可能である。

これらの方法の一例を反応式(8)及び(9)に示す。



(式中R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7、R11およびXは前記と同義である。R16は、炭素数1~4の低級アルキル基で置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいフェニル基で置換せられてもよいアミノ基または式(16)



等を示し、Zは酸素原子、硫黄原子または置換されてもよい窒素原子を示し。)

次に上記反応式に基づく反応について説明する。

(1) 反応式(8)について

式(14)で示されるイミデート誘導体の合成に用いることのできる酸は特に限定はされないが塩酸、硫酸および硝酸等の無機酸、トリフルオロ酢酸およびトリフルオロメタンスルホン酸等の有機酸が使用できる。反応溶媒は特に限定はないが、好ましくはメタノール、エタノールおよびプロパノール等のアルコール溶媒が挙げられる。反応温度は、 $-100^{\circ}\text{C}$ から溶媒の沸点まで実施可能であるが、好ましくは $0^{\circ}\text{C}$ から室温の範囲である。

(2) 反応式(9)について

使用塩基は無塩基または特に制限はない。好ましくは合成するアミンを過剰に用いることによって塩基としての役割を同時に行うことが可能である。

使用可能な溶媒には特に制限はないが水、メタノールまたはエタノール等のプロトン性溶媒、ピリジン、トリエチルアミン、THF、DMF、ジエチルエーテル、DMSO、ジクロロメタン、クロロホルムおよびトルエン等の非プロトン性溶媒が例示できる。反応は、 $-20^{\circ}\text{C}$ ～溶媒の沸点の範囲で可能である。

本発明にかかる式(1)または(2)で表される化合物に含まれる具体的な化合物を以下に例示する。ただし、本発明の化合物はこれらに限定されるものではない。

- (1) 3-(ベンズチオフェン-2-イル)-2-メトキシプロパン酸 メチルエステル
- (2) 3-(ベンズチオフェン-2-イル)-2-メトキシプロパン酸 エチルエステル
- (3) 3-(ベンズチオフェン-2-イル)-2-メトキシプロパン酸 ベンジルエステル
- (4) 3-(ベンズチオフェン-2-イル)-2-メトキシプロパン酸 4-プロモベンジルエステル
- (5) 3-(ベンズチオフェン-2-イル)-2-メトキシプロパン酸 フェニルエステル
- (6) 3-(ベンズチオフェン-2-イル)-2-メトキシプロパン酸 2-メトキシフェニルエステル

- (7) 3-(ベンズチオフェン-2-イル)-2-メトキシプロパン酸
- (8) 3-(ベンズチオフェン-2-イル)-2-メトキシプロパン酸 アミド
- (9) 3-(ベンズチオフェン-2-イル)-2-メトキシプロパン酸 N-プロピルアミド
- (10) 3-(ベンズチオフェン-2-イル)-2-メトキシプロパン酸 N,N-ジエチルアミド
- (11) 3-(ベンズチオフェン-2-イル)-2-メトキシプロパン酸 N-フェニルアミド
- (12) 3-(ベンズチオフェン-2-イル)-2-メトキシプロパン酸 N-(3-クロロフェニル)アミド
- (13) 3-(ベンズチオフェン-2-イル)-2-メトキシ-2-メチルプロパン酸
- (14) 3-(ベンズチオフェン-2-イル)-2-メトキシ-2-ブチルプロパン酸
- (15) 3-(ベンズチオフェン-2-イル)-2-エトキシ-2-メチルプロパン酸
- (16) 3-(ベンズチオフェン-2-イル)-2-メチル-2-プロポキシプロパン酸
- (17) 3-(ベンズチオフェン-2-イル)-2-イソプロポキシ-2-メチルプロパン酸
- (18) 3-(ベンズチオフェン-2-イル)-2-ブトキシ-2-メチルプロパン酸
- (19) 3-(ベンズチオフェン-2-イル)-2,2-ジエトキシプロパン酸
- (20) 3-(ベンズチオフェン-2-イル)-2,2-ジエトキシプロパン酸 エチルエステル
- (21) 3-(ベンズチオフェン-2-イル)-2-エトキシ-2-メチルプ

ロパン酸 エチルエステル

(22) 3-(ベンズチオフェン-2-イル)-2-エトキシ-2-メチル-  
3-メチルプロパン酸

(23) 3-(ベンズチオフェン-2-イル)-2-エトキシ-2-メチル-  
3-メチルプロパン酸 エチルエステル

(24) 3-(ベンズチオフェン-2-イル)-2-メチル-2-フェニルプ  
ロパン酸

(25) 3-(ベンズチオフェン-2-イル)-2-メチル-2-フェニルプ  
ロパン酸 エチルエステル

(26) 3-(ベンズチオフェン-2-イル)-2-メチル-2-(2-メチ  
ルフェニル)プロパン酸 エチルエステル

(27) 3-(ベンズチオフェン-2-イル)-2-(2-クロロフェニル)  
-2-メチルプロパン酸 エチルエステル

(28) 3-(ベンズチオフェン-2-イル)-2-(2-シアノフェニル)  
-2-メチルプロパン酸 エチルエステル

(29) 3-(ベンズチオフェン-2-イル)-2-メチル-2-(3-ニト  
ロフェニル)プロパン酸 エチルエステル

(30) 2-(3-アミノフェニル)-3-(ベンズチオフェン-2-イル)  
-2-メチルプロパン酸 エチルエステル

(31) 2-(3-アミノフェニル)-3-(ベンズチオフェン-2-イル)  
-2-メチルプロパン酸

(32) 2-(4-アミノフェニル)-3-(ベンズチオフェン-2-イル)  
-2-メチルプロパン酸

(33) 2-(2-アミノフェニル)-3-(ベンズチオフェン-2-イル)  
-2-メチルプロパン酸

(34) 3-(ベンズチオフェン-2-イル)-2-メチル-2-(4-メチ  
ルフェニル)プロパン酸

(35) 3-(ベンズチオフェン-2-イル)-2-(4-エチルフェニル)

－2－メチルプロパン酸

(36) 3－(ベンズチオフェン－2－イル)－2－メチル－2－(4－プロピルフェニル)プロパン酸

(37) 3－(ベンズチオフェン－2－イル)－2－(4－イソプロピルフェニル)－2－メチルプロパン酸

(38) 3－(ベンズチオフェン－2－イル)－2－(4－イソプロピルフェニル)－2－メチルプロパン酸 メチルエステル

(39) 3－(ベンズチオフェン－2－イル)－2－(4－イソプロピルフェニル)－2－メチルプロパン酸 エチルエステル

(40) 3－(ベンズチオフェン－2－イル)－2－(4－イソプロピルフェニル)－2－メチルプロパン酸 ベンジルエステル

(41) 3－(ベンズチオフェン－2－イル)－2－(4－ブチルフェニル)－2－メチルプロパン酸

(42) 3－(ベンズチオフェン－2－イル)－2－(4－イソプロピルフェニル)－2－メチルプロペン酸

(43) 2－(4－イソプロピルフェニル)－2－メチル－3－(5－メチルベンズチオフェン－2－イル)プロパン酸

(44) 3－(4－エチルベンズチオフェン－2－イル)－2－(4－イソプロピルフェニル)－2－メチルプロパン酸

(45) 2－(4－イソプロピルフェニル) )－2－メチル－3－(3－プロピルベンズチオフェン－2－イル)プロパン酸

(46) 3－(7－ブチルベンズチオフェン－2－イル)－2－(4－イソプロピルフェニル)－2－メチルプロパン酸

(47) 2－(4－イソプロピルフェニル)－3－(5－メトキシベンズチオフェン－2－イル)－2－メチルプロパン酸

(48) 3－(7－エトキシベンズチオフェン－2－イル)－2－(4－イソプロピルフェニル)－2－メチルプロパン酸

(49) 3－(6－エトキシベンズチオフェン－2－イル)－2－(4－イソ



プロピルフェニル) - 2 - メチルプロパン酸

(50) 3 - (4 - ブトキシベンズチオフェン - 2 - イル) - 2 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - メチルプロパン酸

(51) 3 - (5, 6 - ジメトキシベンズチオフェン - 2 - イル) - 2 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - メチルプロパン酸 メチルエステル

(52) 3 - (5, 6 - ジメトキシベンズチオフェン - 2 - イル) - 2 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - メチルプロパン酸 エチルエステル

(53) 3 - (5, 6 - ジメトキシベンズチオフェン - 2 - イル) - 2 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - メチルプロパン酸 フェニルエステル

(54) 3 - (5, 6 - ジメトキシベンズチオフェン - 2 - イル) - 2 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - メチルプロパン酸 ベンジルエステル

(55) 3 - (5, 6 - ジメトキシベンズチオフェン - 2 - イル) - 2 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - メチルプロパン酸

(56) 2 - (4 - シアノフェニル) - 3 - (5, 6 - ジメトキシベンズチオフェン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン酸 メチルエステル

(57) 2 - (4 - シアノフェニル) - 3 - (5, 6 - ジメトキシベンズチオフェン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン酸 エチルエステル

(58) 2 - (4 - シアノフェニル) - 3 - (4, 6 - ジメトキシベンズチオフェン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン酸

(59) 2 - (4 - シアノフェニル) - 3 - (4, 7 - ジメトキシベンズチオフェン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン酸

(60) 2 - (4 - シアノフェニル) - 3 - (5, 6 - ジメトキシベンズチオフェン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン酸

(61) 2 - (4 - シアノフェニル) - 3 - (5, 6 - ジメトキシベンズチオフェン - 2 - イル) - 2 - プロピルプロパン酸

(62) 2 - (4 - シアノフェニル) - 3 - (5, 6 - ジメトキシベンズチオフェン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン酸 アミド

(63) 2 - (4 - シアノフェニル) - 3 - (5, 6 - ジメトキシベンズチオ

- フェン-2-イル) -2-メチルプロパン酸 N-エチルアミド
- (64) 2-(4-シアノフェニル) -3-(5, 6-ジメトキシベンズチオフェン-2-イル) -2-メチルプロパン酸 N, N-ジエチルアミド
- (65) 2-(4-シアノフェニル) -3-(5, 6-ジメトキシベンズチオフェン-2-イル) -2-メチルプロパン酸 N-プロピルアミド
- (66) 2-(4-シアノフェニル) -3-(5, 6-ジメトキシベンズチオフェン-2-イル) -2-メチルプロパン酸 N-ブチルアミド
- (67) 2-(4-シアノフェニル) -3-(5, 6-ジメトキシベンズチオフェン-2-イル) -2-メチルプロパン酸 N-ベンジルアミド
- (68) 2-(4-シアノフェニル) -3-(5, 6-ジメトキシベンズチオフェン-2-イル) -2-メチルプロパン酸 N-フェニルアミド
- (69) 3-(5-プロモベンズチオフェン-2-イル) -2-(4-イソプロピルフェニル) -2-メチルプロパン酸
- (70) 3-(6-クロロベンズチオフェン-2-イル) -2-(4-イソプロピルフェニル) -2-メチルプロパン酸 メチルエステル
- (71) 3-(7-フルオロベンズチオフェン-2-イル) -2-(4-イソプロピルフェニル) -2-メチルプロパン酸 エチルエステル
- (72) 3-(5-アミノベンズチオフェン-2-イル) -2-(4-イソプロピルフェニル) -2-メチルプロパン酸
- (73) 3-(6-アセトアミドベンズチオフェン-2-イル) -2-(4-イソプロピルフェニル) -2-メチルプロパン酸
- (74) 3-(7-ベンゾイルアミノベンズチオフェン-2-イル) -2-(4-イソプロピルフェニル) -2-メチルプロパン酸
- (75) 3-[7-(4-クロロベンゾイル) アミノベンズチオフェン-2-イル] -2-(4-イソプロピルフェニル) -2-メチルプロパン酸
- (76) 3-(5-ブチルアミノベンズチオフェン-2-イル) -2-(4-イソプロピルフェニル) -2-メチルプロパン酸
- (77) 3-(3-ジエチルアミノベンズチオフェン-2-イル) -2-(4-

ーイソプロピルフェニル) -2-メチルプロパン酸

(78) 2-(4-イソプロピルフェニル) -2-メチル-3-(5-ニトロ  
ベンズチオフエン-2-イル) プロパン酸

(79) 3-(7-ヒドロキシベンズチオフエン-2-イル) -2-(4-イ  
ソプロピルフェニル) -2-メチルプロパン酸

(80) 3-(5, 6-ジヒドロキシベンズチオフエン-2-イル) -2-(4-  
イソプロピルフェニル) -2-メチルプロパン酸

(81) 3-(4-クロロ-5, 6-ジメトキシベンズチオフエン-2-イル)  
-2-(4-イソプロピルフェニル) -2-メチルプロパン酸 メチルエステル

(82) 3-(4-クロロ-5, 6-ジメトキシベンズチオフエン-2-イル)  
-2-(4-イソプロピルフェニル) -2-メチルプロパン酸

(83) 3-(4, 7-ジクロロ-5, 6-ジメトキシベンズチオフエン-2-  
イル) -2-(4-イソプロピルフェニル) -2-メチルプロパン酸

(84) 3-(5, 6-ジメトキシベンズチオフエン-2-イル) -2-(4-  
メトキシカルボニルフェニル) -2-メチルプロパン酸

(85) 3-(5, 6-ジメトキシベンズチオフエン-2-イル) -2-(4-  
カルボキシフェニル) -2-メチルプロパン酸

(86) 3-(5, 6-ジメトキシベンズチオフエン-2-イル) -2-(4-  
カルバモイルフェニル) -2-メチルプロパン酸

(87) 3-(5, 6-ジメトキシベンズチオフエン-2-イル) -2-(4-  
N-メチルカルバモイルフェニル) -2-メチルプロパン酸

(88) 3-(5, 6-ジメトキシベンズチオフエン-2-イル) -2-(4-  
N, N-ジプロピルカルバモイルフェニル) -2-メチルプロパン酸

(89) 2-(4-アミノフェニル) -3-(5, 6-ジメトキシベンズチ  
オフエン-2-イル) -2-メチルプロパン酸 エチルエステル

(90) 3-(5, 6-ジメトキシベンズチオフエン-2-イル) -2-メチ  
ル-(4-モルホリノアミノフェニル) プロパン酸 エチルエステル

(91) 3-(5, 6-ジメトキシベンズチオフエン-2-イル) -2-メチ

- ルー (4-ホルホルノアミジノフェニル) プロパン酸
- (92) 3-(5, 6-ジメトキシベンズチオフエン-2-イル) -2-(4-イソプロピルフェニル) プロパン酸
- (93) 3-(4-クロロ-5, 6-ジメトキシベンズチオフエン-2-イル) -2-(4-イソプロピルフェニル) プロパン酸 エチルエステル
- (94) 3-(4-クロロ-5, 6-ジメトキシベンズチオフエン-2-イル) -2-(4-イソプロピルフェニル) プロパン酸
- (95) 2-(4-シアノフェニル) -3-(5, 6-ジメトキシベンズチオフエン-2-イル) プロパン酸 エチルエステル
- (96) 2-(4-シアノフェニル) -3-(5, 6-ジメトキシベンズチオフエン-2-イル) プロパン酸
- (97) 2-(4-シアノフェニル) -3-(5, 6-ジメトキシベンズチオフエン-2-イル) -3-メチルプロパン酸
- (98) 2-(ベンズチオフエン-2-イル) メチル-2-メチルマロン酸 アミド メチルエルテル
- (99) 2-(ベンズチオフエン-2-イル) メチル-2-メチルマロン酸 アミド エチルエルテル
- (100) 2-(ベンズチオフエン-2-イル) メチル-2-メチルマロン酸 アミド
- (101) 2-(ベンズチオフエン-2-イル) メチル-2-メチルマロン酸 アミド ナトリウム塩
- (102) 2-(ベンズチオフエン-2-イル) メチル-2-メチルマロン酸 N-メチルアミド
- (103) 2-(ベンズチオフエン-2-イル) メチル-2-メチルマロン酸 N-プロピルアミド
- (104) 2-(ベンズチオフエン-2-イル) メチル-2-メチルマロン酸 N, N-ジエチルアミド
- (105) 2-(ベンズチオフエン-2-イル) メチル-2-メチルマロン酸

N-シクロヘキシルアミド

(106) 2-(ベンズチオフェン-2-イル) メチル-2-メチルマロン酸  
N-モルホリノアミド

(107) 2-(ベンズチオフェン-2-イル) メチル-2-メチルマロン酸  
N-フェニルアミド

(108) 2-(ベンズチオフェン-2-イル) メチル-2-メチルマロン酸  
N-ベンジルアミド

(109) 2-(ベンズチオフェン-2-イル) メチル-2-メチルマロン酸  
N-(4-イソプロピルフェニル) アミド

(110) 2-(ベンズチオフェン-2-イル) メチル-2-メチルマロン酸  
N-(2-クロロフェニル) アミド

(111) 2-(ベンズチオフェン-2-イル) メチル-2-メチルマロン酸  
N-(3-メチルフェニル) アミド

(112) 2-(5, 6-ジメトキシベンズチオフェン-2-イル) メチル-  
2-メチルマロン酸 アミド

(113) 2-(5, 6-ジメトキシベンズチオフェン-2-イル) メチル-  
2-エチルマロン酸 アミド

(115) 2-(5, 6-ジメトキシベンズチオフェン-2-イル) メチル-  
2-イソプロピルマロン酸 アミド

(116) 2-(5, 6-ジメトキシベンズチオフェン-2-イル) メチル-  
2-メチルマロン酸 N-メチルアミド

(117) 2-(5, 6-ジメトキシベンズチオフェン-2-イル) メチル-  
2-メチルマロン酸 N-ブチルアミド

(118) 2-(5, 6-ジメトキシベンズチオフェン-2-イル) メチル-  
2-メチルマロン酸 N-ヘキシルアミド

(119) 2-(5, 6-ジメトキシベンズチオフェン-2-イル) メチル-  
2-メチルマロン酸 N-シクロヘキシルアミド

(120) 2-(5, 6-ジメトキシベンズチオフェン-2-イル) メチル-

2-メチルマロン酸 N, N-ジメチルアミド

(121) 2-(5, 6-ジメトキシベンズチオフェン-2-イル) メチル-  
2-メチルマロン酸 N-フェニルアミド

(122) 2-(5, 6-ジメトキシベンズチオフェン-2-イル) メチル-  
2-メチルマロン酸 N-(2-フルオロフェニル) アミド

(123) 2-(5, 6-ジメトキシベンズチオフェン-2-イル) メチル-  
2-メチルマロン酸 N-(3-プロモフェニル) アミド

(124) 2-(5, 6-ジメトキシベンズチオフェン-2-イル) メチル-  
2-メチルマロン酸 N-(4-イソプロピルフェニル) アミド

(125) 2-(5, 6-ジメトキシベンズチオフェン-2-イル) メチル-  
2-メチルマロン酸 N-ベンジルアミド

上記化合物において、化合物によっては不斉炭素有し、光学異性体が存在する化合物も含まれるが、当然これら全ての異性体は本発明の範疇に含有される。また、化合物によっては炭素-炭素不飽和結合に由来する幾何異性体が存在するが、これら化合物の全ての異性体もまた、当然本発明の範疇に含有される。

次に、本発明化合物を医薬品として使用する場合、その投与方法は、経口的または非経口的に投与することが出来る。投与量は、投与対象患者の症状、年齢、性別等により異なるが、成人1人あたり1~1000mgを1回または数回に分けて投与される。具体的投与形態としては、錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、シロップ剤、液剤、乳剤等の経口剤として、さらには、注射剤、座剤、経皮剤等の非経口剤として使用される。その際、吸着剤として結晶性セルロース、軽質無水ケイ酸等を、賦形剤としてはトウモロコシデンプン、乳糖、リン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム等を、また、必要に応じて結合剤、保湿剤、潤沢剤、芳香剤、着色剤、甘味剤、溶解補助剤等を用いることが出来る。

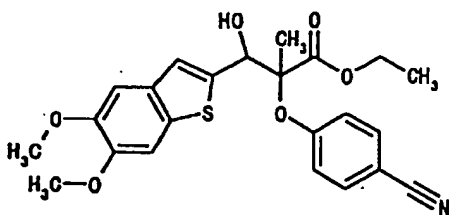
注射剤としては、等張化・無菌化した水溶液、綿実油、トウモロコシ油、オリブ油等を用いた懸濁性水溶液、あるいはHCO-60等の界面活性化剤を用いた乳化剤としても使用できる。

以下、本発明を実施例および試験例によってさらに詳しく説明するが、本発明

はこれらにより限定されるものではない。

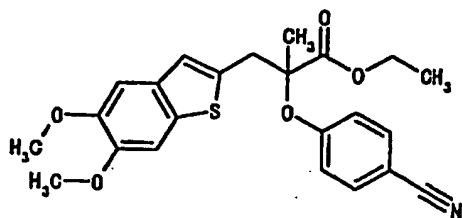
〔実施例1〕 2-(4-シアノフェニル)-3-(5,6-ジメトキシベンズチオフェン-2-イル)-2-メチルプロパン酸 エチルエステルの合成：例示化合物(57)

〔反応1〕 2-(4-シアノフェニル)-3-(5,6-ジメトキシベンズチオフェン-2-イル)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸 エチルエステルの合成



イソプロピルシクロヘキシルアミン(1.98g, 14mmol)をTHF(30ml)に溶解し、 $-60^{\circ}\text{C}$ にて1.53M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(9.15ml, 14mmol)を滴下し、その後 $0^{\circ}\text{C}$ まで昇温し20分間攪拌した。反応液を再び $-60^{\circ}\text{C}$ に冷却し、2-(4-シアノフェノキシ)プロパン酸エチルエステル(2.74g, 12.5mmol)のTHF(20ml)溶液をゆっくり滴下した。そのままの温度で1時間攪拌の後、5,6-ジメトキシベンズチオフェン-2-カルボキシアリド(2.22g, 10mmol)のTHF(30ml)溶液を滴下した。 $-55\sim-65^{\circ}\text{C}$ の範囲で1.5時間攪拌の後に、 $-20^{\circ}\text{C}$ まで昇温し飽和食塩水(30ml)を加えた。さらに、水(300ml)を加え、酢酸エチル(400ml)で抽出した。有機層を無水マグネシウムで乾燥した後に減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Merck社 C-300相当品, 100g, 酢酸エチル：ヘキサン=1：2→1：1)で精製しアルコール体(3.19g)を得た。

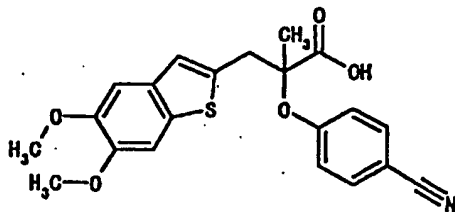
〔反応2〕 2-(4-シアノフェニル)-3-(5,6-ジメトキシベンズチオフェン-2-イル)-2-メチルプロパン酸エチルエステルの合成



反応1で得られたアルコール体 (3.19 g, 7.23 mmol) を塩化メチレン (45 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (15 ml) およびトリエチルシラン (6.92 ml, 43.4 mmol) を加え室温にて、3時間攪拌した。反応液を飽和重曹水 (300 ml) に注加し、塩化メチレン (300 ml) にて抽出を行った。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧濃縮を行った。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck社 C-300相当品, 120 g, 酢酸エチル:ヘキサン=1:3→1:2) で精製し表題の目的化合物 (2.79 g, 66%/2工程) を無色透明シロップとして得た。

$^1\text{H-N.M.R.}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  = 7.57(d, 2H,  $J$ =8.9 Hz), 7.22(s, 1H), 7.14(s, 1H), 6.98(s, 1H), 6.96(d, 2H,  $J$ =8.9 Hz), 4.24(q, 2H,  $J$ =6.9 Hz), 3.93(s, 6H), 3.60 and 3.44(2d, each 1H,  $J$ =14.8 Hz), 1.60(s, 3H), 1.20(t, 3H,  $J$ =6.9 Hz)

〔実施例2〕 2-(4-シアノフェニル)-3-(5,6-ジメトキシベンズチオフェン-2-イル)-2-メチルプロパン酸の合成: 例示化合物 (60)





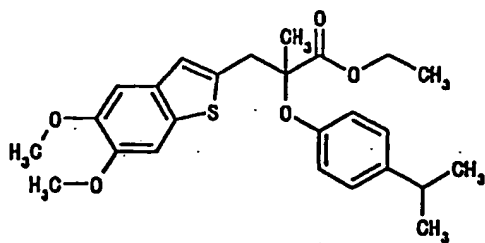
実施例1で得られたエステル体(262mg, 0.623mmol)をエタノール(6ml)に溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液(0.62ml, 1.24mmol)を加え室温にて、24時間攪拌した。反応液を水(50ml)に注加し、1N塩酸にて酸性化した後に、酢酸エチル(100ml)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後、減圧濃縮し得られた残査を酢酸エチルおよびヘキサンから結晶化を行ない、表題の目的化合物(200mg, 81%)を白色結晶として得た。

融点=162~164℃

<sup>1</sup>H-N.M.R.(DMSO-d<sub>6</sub>, 270MHz) δ=13.5(bs, 1H), 7.81(d, 2H, J=8.9Hz), 7.44(s, 1H), 7.28(s, 1H), 7.13(s, 1H), 7.02(d, 2H, J=8.9Hz), 3.79(s, 6H), 3.57and3.47(2d, each 1H, J=14.7Hz), 1.53(s, 3H)

[実施例3] 3-(5,6-ジメトキシベンズチオフェン-2-イル)-2-(4-イソプロピルフェノキシ)-2-メチルプロパン酸の合成: 例示化合物(55)

[反応1] 3-(5,6-ジメトキシベンズチオフェン-2-イル)-2-(4-イソプロピルフェノキシ)-2-メチルプロパン酸エチルエステルの合成

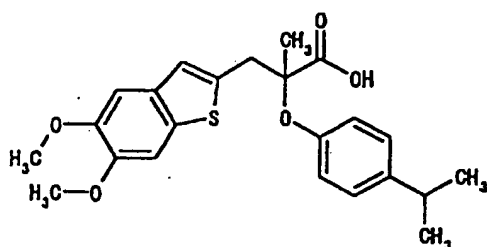


2-(4-イソプロピルフェノキシ)プロパン酸エチルエステル(1.48g, 6.25mmol)および5,6-ジメトキシベンズチオフェン-2-カルボキシアルデヒド(1.10g, 5mmol)を出発原料として用い、実施例1の反応1および2と同様に処理し、表題の化合物(960mg, 43%)を無色透明

シロップとして得た。

$^1\text{H-N.M.R.}(\text{CDCl}_3, 270\text{MHz})$   $\delta = 7.23\text{--}7.00(\text{m}, 5\text{H}), 6.86(\text{d}, 2\text{H}, J=8.6\text{Hz}), 4.25(\text{q}, 2\text{H}, J=7.0\text{Hz}), 3.93\text{ and } 3.92(2\text{s}, \text{each } 3\text{H}), 3.56\text{ and } 3.42(2\text{d}, \text{each } 1\text{H}, J=14.7\text{Hz}), 2.85(\text{quintet}, 1\text{H}, J=6.7\text{Hz}), 1.48(\text{s}, 3\text{H}), 1.25(\text{t}, 3\text{H}, J=7.0\text{Hz}), 1.21(\text{d}, 6\text{H}, J=6.7\text{Hz})$

〔反応2〕 3-(5, 6-ジメトキシベンズチオフェン-2-イル)-2-(4-イソプロピルフェノキシ)-2-メチルプロパン酸の合成

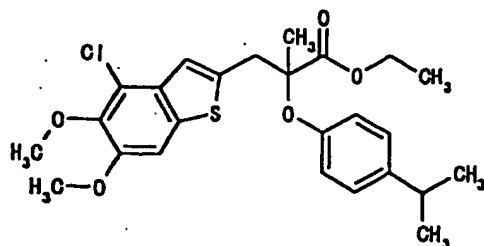


反応1で得られたエステル体(950mg, 2.15mmol)を実施例2と同様に処理し、表題の目的化合物(660mg, 74%)を白色アモルファス状固体として得た。

$^1\text{H-N.M.R.}(\text{DMSO-}d_6, 270\text{MHz})$   $\delta = 13.2(\text{bs}, 1\text{H}), 7.43(\text{s}, 1\text{H}), 7.27(\text{s}, 1\text{H}), 7.13(\text{d}, 2\text{H}, J=8.6\text{Hz}), 7.10(\text{s}, 1\text{H}), 6.84(\text{d}, 2\text{H}, J=8.6\text{Hz}), 3.80\text{ and } 3.79(2\text{s}, \text{each } 3\text{H}), 3.48\text{ and } 3.41(2\text{d}, \text{each } 1\text{H}, J=14.8\text{Hz}), 2.82(\text{quintet}, 1\text{H}, J=6.9\text{Hz}), 1.38(\text{s}, 3\text{H}), 1.17(\text{d}, 6\text{H}, J=6.9\text{Hz})$

〔実施例4〕 3-(4-クロロ-5, 6-ジメトキシベンズチオフェン-2-イル)-2-(4-イソプロピルフェノキシ)-2-メチルプロパン酸の合成:  
例示化合物(82)

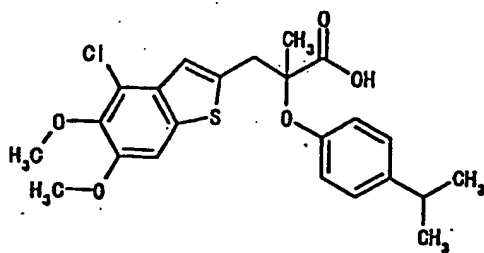
〔反応1〕 3-(4-クロロ-5, 6-ジメトキシベンズチオフェン-2-イル)-2-(4-イソプロピルフェノキシ)-2-メチルプロパン酸 エチルエステルの合成



2-(4-イソプロピルフェノキシ)プロパン酸エチルエステル (1.18 g, 5 mmol) および 4-クロロ-5,6-ジメトキシベンゾチオフェン-2-カルボキシアルデヒド (1.28 g, 5 mmol) を出発原料として用い、実施例 1 の反応 1 および 2 と同様に処理し、表題の化合物 (720 mg, 30%) を無色透明シロップとして得た。

$^1\text{H-N.M.R.}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  = 7.60(s, 1H), 7.10(s, 1H), 7.15((d, 2H,  $J$ =8.6 Hz), 6.95(d, 2H,  $J$ =8.6 Hz), 4.25(q, 2H,  $J$ =7.0 Hz), 3.92(s, 6H), 3.56 and 3.42(2d, each 1H,  $J$ =14.5 Hz), 2.85(quintet, 1H,  $J$ =6.3 Hz), 1.45(s, 3H), 1.25(t, 3H,  $J$ =7.0 Hz), 1.20(d, 6H,  $J$ =6.3 Hz)

〔反応 2〕 3-(4-クロロ-5,6-ジメトキシベンズチオフェン-2-イル)-2-(4-イソプロピルフェノキシ)-2-メチルプロパン酸の合成



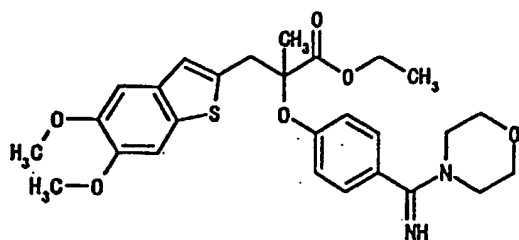
反応 1 で得られたエステル体 (710 mg, 1.49 mmol) を実施例 2 と同様に処理し、表題の目的化合物 (510 mg, 76%) を白色結晶として得た。  
融点 = 105~108°C

$^1\text{H-N.M.R.}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 270 MHz)  $\delta$  = 13.2(bs, 1H), 7.60(s, 1H), 7.15(s, 1H), 7.13(d, 2H,  $J$ =8.5 Hz), 6.84(d, 2H,  $J$ =8.5 Hz), 3.80(s, 6H), 3.48 and 3.40(2d, each

$^1\text{H}$ ,  $J=14.5\text{Hz}$ ), 2.80(quintet, 1H,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 1.40(s, 3H), 1.20(d, 6H,  $J=6.9\text{Hz}$ )

〔実施例5〕 3-(5, 6-ジメトキシベンズチオフェン-2-イル)-2-メチル-2-(4-モルホリノアミノフェノキシ)プロパン酸塩酸塩の合成:  
例示化合物(91)

〔反応1〕 3-(4-クロロ-5, 6-ジメトキシベンズチオフェン-2-イル)-2-メチル-2-(4-モルホリノアミノフェノキシ)メチルプロパン酸エチルエステルの合成

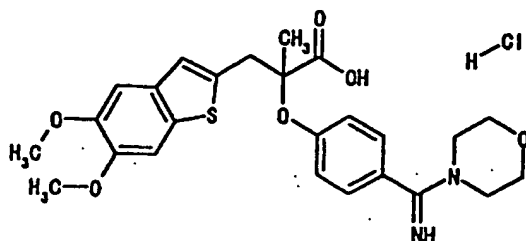


実施例1で得られたシアノ体(310g, 0.729mmol)をエタノール(15ml)に溶解し、0℃にて塩酸ガスを飽和するまで溶解させた。反応液を室温まで昇温し3時間撹拌を行った後、減圧濃縮し得られた残査を再びエタノール(10ml)に溶解させた。この溶液にモルホリン(380mg, 4.38mmol)を加え、室温にて2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残査を酢酸エチルで希釈し水洗を行った。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Merck社 C-300相当品, 10g, 酢酸エチル:ヘキサン=1:3→酢酸エチル:クロロホルム=1:5)で精製し表題の目的化合物(365mg, 98%)を無色透明シロップとして得た。

表題の化合物(720mg, 30%)を白色アモルファス状固体として得た。

$^1\text{H-N.M.R.}(\text{CDCl}_3, 270\text{MHz})$   $\delta$  = 7.29-7.23(s, 3H), 7.14(s, 1H), 7.00(s, 1H), 6.93(d, 2H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 4.26(q, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.94 and 3.93(s, each 3H), 3.73-3.70(m, 4H), 3.59 and 3.43(2d, each 1H,  $J=14.8\text{Hz}$ ), 3.63-3.32(m, 4H), 1.55(s, 3H), 1.24(t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ )

〔反応2〕 3-(5, 6-ジメトキシベンズチオフェン-2-イル)-2-メチル-2-(4-モルホリノアミノフェノキシ)プロパン酸 塩酸塩の合成



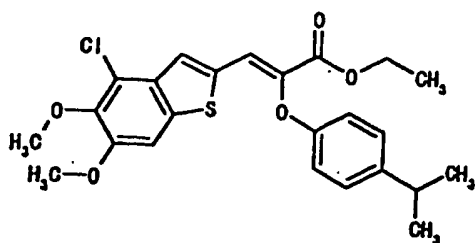
反応1で得られたエステル体(360mg, 0.702mmol)をTHF(7ml)および水(7ml)に溶解し、水酸化リチウム・一水和物(84mg, 1.40mmol)を加え、室温にて24時間攪拌した。反応液からTHFの大部分を減圧留去し、1N塩酸にてpHを2~3とすると白色結晶が析出した。析出した結晶をろ取(244mg)し、これを4N塩酸ジオキサン溶液を用いて処理し、表題の目的化合物(210mg, 55%)を白色結晶として得た。

融点=115~117℃

$^1\text{H-N.M.R.}$ (DMSO- $d_6$ , 270MHz)  $\delta$ =13.4(bs, 1H), 7.82(d, 2H,  $J$ =8.9Hz), 7.45(s, 1H), 7.28(s, 1H), 7.12(s, 1H), 6.91(d, 2H,  $J$ =8.9Hz), 3.79(s, 6H), 3.55and 3.45(2d, each 1H,  $J$ =14.8Hz), 3.32(bs, 8H), 1.48(s, 3H)

〔実施例6〕 (Z)-3-(4-クロロ-5, 6-ジメトキシベンズチオフェン-2-イル)-2-(4-イソプロピルフェノキシ)プロペン酸の合成：例示化合物(94)

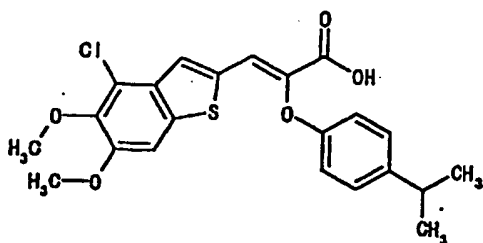
〔反応1〕 (Z)-3-(4-クロロ-5, 6-ジメトキシベンズチオフェン-2-イル)-2-(4-イソプロピルフェノキシ)プロペン酸エチルエステルの合成



(4-イソプロピルフェノキシ) 酢酸エチルエステル (533mg, 2.4mmol) および 4-クロロ-5,6-ジメトキシベンゾチオフェン-2-カルボキシアリド (513mg, 2mmol) をエタノール (20ml) に溶解し、1N-エタノール性ナトリウムエトキシド (2.4ml) を加えた後、60℃にて4時間攪拌した。反応液を水 (150ml) に注加し、酢酸エチル (150ml) にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、続いて減圧濃縮を行った。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck社 C-300相当品, 50g, 酢酸エチル:ヘキサン=1:3) で精製し表題の目的化合物 (433mg, 47%) を淡黄色シロップとして得た。

<sup>1</sup>H-N.M.R.(CDCl<sub>3</sub>, 270MHz)  $\delta$ =7.75(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.25-6.85(m, 5H), 4.20(q, 2H, J=7.0Hz), 3.90(s, 6H), 2.85(quintet, 1H, J=6.5Hz), 1.25(t, 3H, J=7.0Hz), 1.20(d, 6H, J=6.5Hz)

[反応2] (Z)-3-(4-クロロ-5,6-ジメトキシベンゾチオフェン-2-イル)-2-(4-イソプロピルフェノキシ) プロペン酸の合成



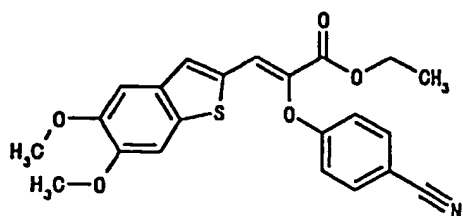
反応1で得られたエステル体 (400mg, 0.868mmol) を実施例2と同様に処理し、表題の目的化合物 (325mg, 87%) を白色結晶として得た。

融点=255~256℃

$^1\text{H-N.M.R.}$ (DMSO- $d_6$ , 270MHz)  $\delta$ =13.2(bs, 1H), 7.75(s, 1H), 7.50(s, 1H), 7.30-6.80(m, 5H), 3.85(s, 6H), 2.85(quintet, 1H,  $J$ =6.5Hz), 1.20(d, 6H,  $J$ =6.5Hz)

[実施例7] (Z)-2-(4-シアノフェノキシ)-3-(5,6-ジメトキシベンズチオフェン-2-イル)プロペン酸の合成: 例示化合物(96)

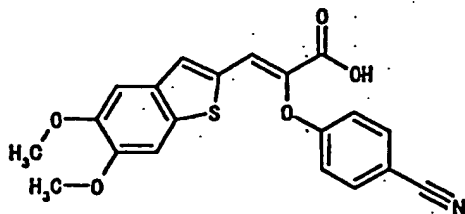
[反応1] (Z)-2-(4-シアノフェノキシ)-3-(5,6-ジメトキシベンズチオフェン-2-イル)プロペン酸エチルエステルの合成



(4-シアノフェノキシ)酢酸エチルエステル(618mg, 3mmol)および5,6-ジメトキシベンズチオフェン-2-カルボキシアルデヒド(446mg, 2mmol)を実施例6の反応1と同様に処理し、表題の目的化合物(258mg, 31%)を黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-N.M.R.}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 90MHz)  $\delta$ =7.76(s, 1H), 7.63(dd, 2H,  $J$ =2.2, 8.8Hz), 7.46(s, 1H), 7.30(s, 1H), 7.21-7.01(m, 3H), 7.16(s, 1H), 4.23(q, 2H,  $J$ =7.1Hz), 3.91(s, 6H), 1.25(t, 3H,  $J$ =7.1Hz)

[反応2] (Z)-2-(4-シアノフェノキシ)-3-(5,6-ジメトキシベンズチオフェン-2-イル)プロペン酸の合成

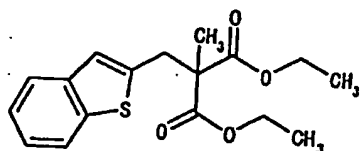


反応1で得られたエステル体 (251mg, 0.61mmol) を実施例2と同様に処理し、表題の目的化合物 (192mg, 83%) を白色結晶として得た。  
融点=212°C(dec.)

<sup>1</sup>H-N.M.R.(CDCl<sub>3</sub>, 270MHz) δ=13.2(bs, 1H), 7.87(s, 1H), 7.63(dd, 2H, J=2.0, 6.9Hz), 7.48(s, 1H), 7.17(s, 1H), 7.15(s, 1H), 7.12(dd, 2H, J=2.0, 6.9Hz), 4.54(bs, 1H), 3.93and3.92(2s, each 3H)

〔実施例8〕 2- (ベンゾチオフェン-2-イル) メチル-2-メチルマロン酸アミド エチルエステルの合成：例示化合物 (99)

〔反応1〕 2- (ベンゾチオフェン-2-イル) メチル-2-メチルマロン酸ジエチルエステルの合成

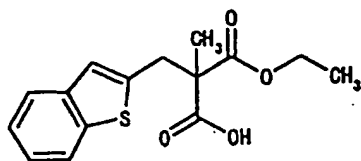


メチルマロン酸 ジエチルエステル (2.61g, 15mmol) をDMF (40ml) に溶解し、室温にて水素化ナトリウム (600mg, 15mmol) を加え、1時間攪拌した。続いて (ベンゾチオフェン-2-イル) メチルプロマイド (2.27g, 10mmol) をDMF (20ml) に溶解した溶液を滴下後、反応液を室温にてさらに2時間攪拌した。反応液を水 (200ml) に注加し、酢酸エチルにて目的物を抽出した後に、水にて3回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、続いて減圧濃縮を行った後、生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck社C-300相当品, 120g, 酢酸エチル：ヘキサン=1：15) で精製し、表題の目的化合物 (3.18g, 99%) を無色透明シロップとして得た。



$^1\text{H-N.M.R.}(\text{CDCl}_3, 270\text{MHz}) \delta = 7.79\text{--}7.62(\text{m}, 2\text{H}), 7.38\text{--}7.20(\text{m}, 2\text{H}), 7.02(\text{s}, 1\text{H}), 4.24(\text{q}, 4\text{H}, J=7.0\text{Hz}), 3.51(\text{s}, 2\text{H}), 1.45(\text{s}, 3\text{H}), 1.27(\text{t}, 6\text{H}, J=7.0\text{Hz})$

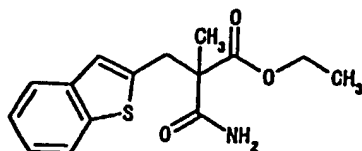
〔反応2〕 2-(ベンゾチオフエン-2-イル) メチル-2-メチルマロン酸  
モノエチルエステルの合成



反応1で得られたジエステル体 (3.18 g, 9.94 mmol) をエタノール (50 ml) に溶解し、室温にて2 N-水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml, 10 mmol) を加え、室温のままで6時間撹拌を行った。エタノールを留去し、水 (200 ml) を加え1 N-塩酸にて酸性化した後に、酢酸エチルにて抽出を行った。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、続いて減圧濃縮を行った後、生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck社C-300相当品, 120 g, メタノール：クロロホルム=1：15) で精製し、表題の目的化合物 (2.65 g, 90%) を無色透明シロップとして得た。

$^1\text{H-N.M.R.}(\text{CDCl}_3, 270\text{MHz}) \delta = 7.72(\text{d}, 1\text{H}, J=8.5\text{Hz}), 7.65(\text{dd}, 1\text{H}, J=1.7, 8.5\text{Hz}), 7.36\text{--}7.06(\text{m}, 2\text{H}), 7.06(\text{s}, 1\text{H}), 5.16(\text{bs}, 1\text{H}), 4.25(\text{q}, 2\text{H}, J=7.3\text{Hz}), 3.63\text{ and } 3.46(\text{2d, each } 1\text{H}, J=14.7\text{Hz}), 1.51(\text{s}, 3\text{H}), 1.27(\text{t}, 3\text{H}, J=7.0\text{Hz})$

〔反応3〕 2-(ベンゾチオフエン-2-イル) メチル-2-メチルマロン酸  
アミドエチルエテルの合成

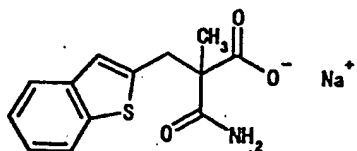


反応2で得られたモノエステル体 (889mg, 3mmol) をDMF (15ml) に溶解し、1, 1-カルボニルビスイミダゾール (648mg, 4mmol) を加え、室温にて1時間攪拌した。続いて、28%アンモニア水 (5ml) を加え、1時間攪拌した。反応液を水 (50ml) に注加し、酢酸エチルにて抽出した後、1N塩酸、飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、続いて減圧濃縮を行った後、生成物を酢酸エチルおよびヘキサンより結晶化させ、表題の目的化合物 (730mg, 84%) を白色結晶として得た。

融点=141~143℃

$^1\text{H-N.M.R.}(\text{CDCl}_3, 270\text{MHz}) \delta = 7.74(\text{d}, 1\text{H}, J=8.0\text{Hz}), 7.67(\text{d}, 1\text{H}, J=8.3\text{Hz}), 7.34\text{--}7.23(\text{m}, 2\text{H}), 7.06(\text{s}, 1\text{H}), 6.94\text{and}5.52(\text{bs}, \text{each } 1\text{H}), 4.26(\text{q}, 2\text{H}, J=7.3\text{Hz}), 3.68\text{and}3.42(2\text{d}, \text{each } 1\text{H}, J=14.5\text{Hz}), 1.54(\text{s}, 3\text{H}), 1.33(\text{t}, 3\text{H}, J=7.3\text{Hz})$

【実施例9】 2-(ベンゾチオフエン-2-イル) メチルー2-メチルマロン酸アミド ナトリウム塩の合成：例示化合物 (101)



実施例8で得られたアミド体 (500mg, 1.72mmol) をエタノール (15ml) およびTHF (5ml) に溶解し、2N-水酸化ナトリウム水溶液 (1.72ml, 3.44mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した。析出し

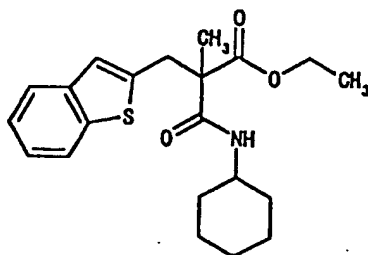
た白色結晶をろ取し、少量のエタノールで洗浄し、表題の目的化合物（430 mg, 88%）を得た。

融点=>230°C(dec.)

$^1\text{H-N.M.R.}$ (DMSO- $d_6$ +D $_2$ O, 270MHz)  $\delta$ =7.78(d, 1H, J=7.5Hz), 7.66(d, 1H, J=7.5Hz), 7.29-7.18(m, 2H), 7.07(s, 1H), 3.28(s, 2H), 1.67(s, 3H)

〔実施例10〕 2-(ベンゾチオフェン-2-イル)メチル-2-メチルマロン酸 N-シクロヘキシルアミドの合成：例示化合物(105)

〔反応1〕 2-(ベンゾチオフェン-2-イル)メチル-2-メチルマロン酸 N-シクロヘキシルアミド エチルエステルの合成

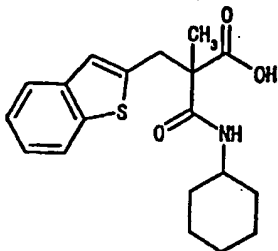


実施例8の反応2で得られたカルボン酸体(593 mg, 2 mmol)をDMF(10 ml)に溶解し、1,1-カルボニルビスイミダゾール(486 mg, 3 mmol)を加え、室温にて1.5時間攪拌した。続いてシクロヘキシルアミン(595 mg, 6 mmol)を加えた。室温にて6時間攪拌の後、析出した尿素誘導体をろ別し、ろ液を酢酸エチル(100 ml)に溶解し、3回水洗した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、続いて減圧濃縮を行った後、生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Merck社C-300相当品, 50 g, 酢酸エチル：ヘキサン=1：7)で精製し、表題の目的化合物(510 mg, 68%)を無色透明シロップとして得た。

$^1\text{H-N.M.R.}$ (CDCl $_3$ , 270MHz)  $\delta$ =7.73(d, 1H, J=8.0Hz), 7.65(d, 1H, J=8.0Hz), 7.30-7.23(m, 2H), 7.03(s, 1H), 6.78(bd, 1H, J=7.6Hz), 4.24(q, 2H, J=7.3Hz),

3.81-3.74(m, 1H), 3.64and3.41(2d, each 1H, J=14.5Hz), 1.80-1.10(m, 10H), 1.49(s, 3H), 1.32(t, 3H, J=7.3Hz)

〔反応2〕 2-(ベンゾチオフェン-2-イル)メチル-2-メチルマロン酸  
N-シクロヘキシルアミドの合成

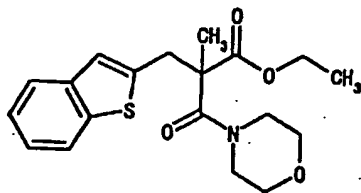


反応1で得られたエステル体(490mg, 1.31mmol)を実施例2と同様に処理し、表題の目的化合物(430mg, 95%)を白色結晶として得た。  
融点=164°C(dec.)

<sup>1</sup>H-N.M.R.(DMSO-d<sub>6</sub>, 270MHz) δ=12.8(bs, 1H), 7.83(d, 1H, J=8.0Hz), 7.72(d, 1H, J=8.0Hz), 7.51(d, 1H, J=7.9Hz), 7.33-7.23(m, 2H), 7.13(s, 1H), 3.70-3.50(m, 1H), 3.47and3.35(2s, each 1H, J=14.5Hz), 1.80-1.50(m, 5H), 1.30-1.00(m, 5H), 1.288s, 3H)

〔実施例11〕 2-(ベンゾチオフェン-2-イル)メチル-2-メチルマロン酸  
N-モルホリノアミドの合成：例示化合物(106)

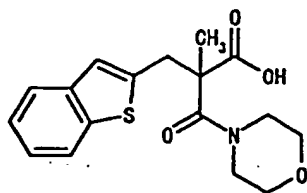
〔反応1〕 2-(ベンゾチオフェン-2-イル)メチル-2-メチルマロン酸  
N-モルホリノアミド エチルエステルの合成



実施例8の反応2で得られたカルボン酸体 (593mg, 2mmol) および  
 モルホリン (871mg, 10mmol) を用い、実施例10の反応1と同様に  
 処理し、表題の目的化合物 (385mg, 53%) を無色透明シロップとして得  
 た。

$^1\text{H-N.M.R.}(\text{CDCl}_3, 270\text{MHz}) \delta = 7.74(\text{d}, 1\text{H}, J=8.0\text{Hz}), 7.65(\text{d}, 1\text{H}, J=8.0\text{Hz}),$   
 $7.33\text{--}7.23(\text{m}, 2\text{H}), 7.03(\text{s}, 1\text{H}), 4.16(\text{q}, 2\text{H}, J=7.0\text{Hz}), 3.70\text{--}3.40(\text{m}, 8\text{H}),$   
 $3.59\text{ and } 3.42(2\text{d}, \text{each } 1\text{H}, J=14.6\text{Hz}), 1.50(\text{s}, 3\text{H}), 1.20(\text{t}, 3\text{H}, J=7.0\text{Hz})$

〔反応2〕 2-(ベンゾチオフェン-2-イル) メチル-2-メチルマロン酸  
 N-モルホリノアミドの合成

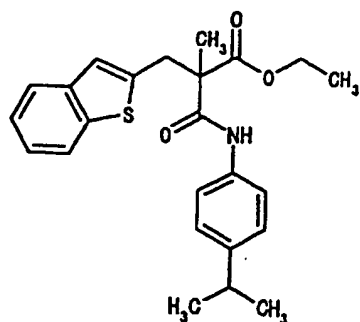


反応1で得られたエステル体 (370mg, 1.02mmol) を実施例2と  
 同様に処理し、表題の目的化合物 (280mg, 82%) を白色結晶として得た。  
 融点=158°C(dec.)

$^1\text{H-N.M.R.}(\text{DMSO-d}_6, 270\text{MHz}) \delta = 7.74(\text{d}, 1\text{H}, J=8.0\text{Hz}), 7.65(\text{d}, 1\text{H}, J=8.0\text{Hz}),$   
 $7.33\text{--}7.23(\text{m}, 2\text{H}), 7.02(\text{s}, 1\text{H}), 3.70\text{--}3.50(\text{m}, 8\text{H}), 3.59\text{ and } 3.40(2\text{d}, \text{each } 1\text{H},$   
 $J=14.5\text{Hz}), 1.52(\text{s}, 3\text{H})$

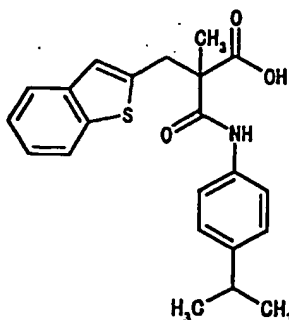
〔実施例12〕 2-(ベンゾチオフェン-2-イル) メチル-2-メチルマロン  
 酸N-(4-イソプロピルフェニル) アミドの合成：例示化合物 (109)

〔反応1〕 2-(ベンゾチオフェン-2-イル) メチル-2-メチルマロン酸  
 N-(4-イソプロピルフェニル) アミド エチルエステルの合成



実施例8の反応2で得られたカルボン酸体 (510mg, 1.72mmol) をDMF (10ml) に溶解し、室温にて1,1-カルボニルビスイミダゾール (363mg, 2.24mmol) を加え、1.5時間攪拌した。この溶液に、別途4-イソプロピルアニリン (871mg, 10mmol) をDMF (5ml) に溶解し水素化ナトリウム (140mg, 3.44mmol) を加えた後60℃で30分間処理した溶液を、室温にてゆっくりと滴下した。反応液を室温にて2時間攪拌した後に、水 (150ml) に注加し、酢酸エチル (150ml) で抽出した。有機層を水で3回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、続いて減圧濃縮を行った。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck社 C-300相当品, 20g, 酢酸エチル:ヘキサン=1:12) で精製し、表題の目的化合物 (260mg, 37%) を無色透明シロップとして得た。<sup>1</sup>H-N.M.R.(DMSO-d<sub>6</sub>, 270MHz) δ=9.59(s, 1H), 7.86(d, 1H, J=8.0Hz), 7.75(d, 1H, J=8.0Hz), 7.50(d, 2H, J=8.5Hz), 7.35-7.24(m, 2H), 7.21(s, 1H), 7.18(d, 2H, J=8.5Hz), 4.16(q, 2H, J=7.3Hz), 3.64and3.52(2d, each 1H, J=14.7Hz), 2.85(quintet, 1H, J=6.6Hz), 1.44(s, 3H), 1.19(d, 6H, J=6.6Hz), 1.18(t, 3H, J=7.3Hz)

〔反応2〕 2-(ベンゾチオフェン-2-イル) メチル-2-メチルマロン酸 N-(4-イソプロピルフェニル) アミドの合成



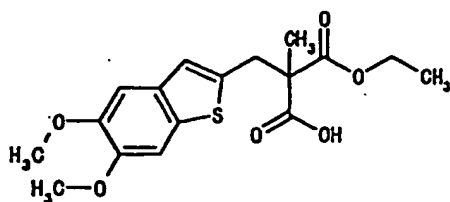
反応1で得られたエステル体 (180mg, 0.439mmol) を実施例2と同様に処理し、表題の目的化合物 (138mg, 82%) を白色結晶として得た。

融点=178°C(dec.)

<sup>1</sup>H-N.M.R.(DMSO-d<sub>6</sub>, 270MHz) δ =13.01(bs, 1H), 9.57(s, 1H), 7.84(d, 1H, J=8.0Hz), 7.74(d, 1H, J=8.0Hz), 7.53(d, 2H, J=8.4Hz), 7.34-7.23(m, 2H), 7.19(s, 1H), 7.18(d, 2H, J=8.4Hz), 3.66and3.46(2d, each 1H, J=14.3Hz), 2.85(quintet, 1H, J=7.0Hz), 1.42(s, 3H), 1.19(d, 6H, J=7.0Hz)

〔実施例13〕 2-(5,6-ジメトキシベンゾチオフエン-2-イル) メチルー2-メチルマロン酸 アミドの合成：例示化合物 (112)

〔反応1〕 2-(5,6-ジメトキシベンゾチオフエン-2-イル) メチルー2-メチルマロン酸 モノエチルエステルの合成



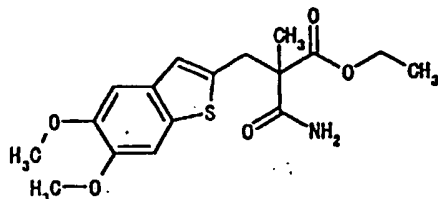
(5,6-ジメトキシベンゾチオフエン-2-イル) メタノール (580mg, 2.4mmol) を塩化メチレン (6ml) に溶解し47%-臭化水素酸 (4.5ml) を加え、室温にて1.5時間処理した後に、反応液を水 (50ml) に注加し、クロロホルム (20ml) で抽出した。得られた (5,6-ジメトキシベンゾチオフエン-2-イル) メチル プロマイド溶液および2-メチルマロン

酸 ジエチルエステル (540mg, 3.1mmol) を用い、実施例8の反応1および2と同様に処理し、表題の目的化合物 (589mg, 71%/2工程) を白色結晶として得た。

融点=134~137°C

<sup>1</sup>H-N.M.R.(CDCl<sub>3</sub>, 270MHz) δ=7.18(s, 1H), 7.12(s, 1H), 6.95(s, 1H), 4.28(q, 2H, J=7.0Hz), 3.91(s, 6H), 3.57and3.44(2d, each 1H, J=15Hz), 1.52(s, 3H), 1.32(t, 3H, J=7.0Hz)

[反応2] 2-(5,6-ジメトキシベンゾチオフェン-2-イル) メチルー2-メチルマロン酸 アミド エチルエステルの合成



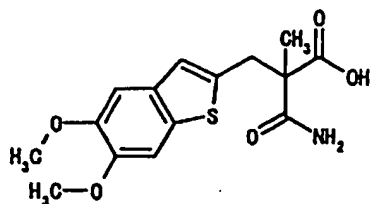
反応1で得られたカルボン酸 (128mg, 0.36mmol) を実施例8の反応3と同様に処理し、表題の目的物 (120mg, 94%) を白色結晶として得た。

融点=108~110°C

<sup>1</sup>H-N.M.R.(CDCl<sub>3</sub>, 90MHz) δ=7.18(s, 1H), 7.11(s, 1H), 6.93(s, 1H), 4.26(q, 2H, J=7.0Hz), 3.91(s, 6H), 3.82and3.35(2d, each 1H, J=15Hz), 1.91(bs, 2H), 1.53(s, 3H), 1.33(t, 3H, J=7.0Hz)

[反応3] 2-(5,6-ジメトキシベンゾチオフェン-2-イル) メチルー2-メチルマロン酸の合成





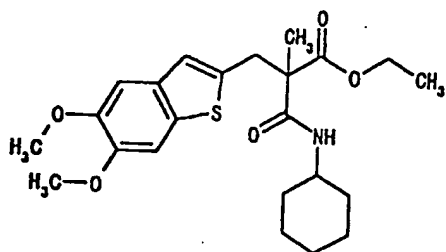
反応1で得られたエステル体 (117mg, 0.33mmol) を実施例2と同様に処理し、表題の目的化合物 (80mg, 76%) を白色結晶として得た。

融点=171~172℃

$^1\text{H-N.M.R.}$  (DMSO- $d_6$ , 270MHz)  $\delta$ =7.41(s, 1H), 7.34(s, 1H), 7.26(s, 1H), 7.22(s, 1H), 7.00(s, 1H), 3.79 and 3.78(2s, each 3H), 3.33(s, 2H), 1.26(s, 3H)

[実施例14] 2-(5,6-ジメトキシベンゾチオフェン-2-イル)メチル-2-メチルマロン酸N-シクロヘキシルアミドの合成：例示化合物(119)

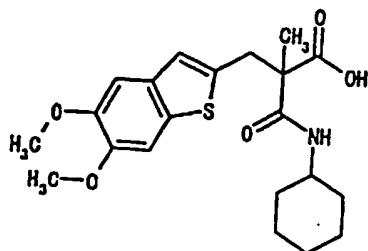
[反応1] 2-(5,6-ジメトキシベンゾチオフェン-2-イル)メチル-2-メチルマロン酸 N-シクロヘキシルアミド エチルエステルの合成



実施例13の反応1で得られたカルボン酸 (580mg, 1.6mmol) およびシクロヘキシルアミン (0.3ml, 2.6mmol) を用い、実施例10の反応1と同様に処理し、表題の目的化合物 (577mg, 1.3mmol) を白色アモルファス固体として得た。

$^1\text{H-N.M.R.}$  (CDCl $_3$ , 270MHz)  $\delta$ =7.18(s, 1H), 7.09(s, 1H), 6.91(s, 1H), 6.75(d, 1H, J=8.1Hz), 4.25(q, 2H, J=7.0Hz), 3.92 and 3.91(2s, each 3H), 3.80-3.77(m, 1H), 3.46 and 3.36(2d, each 1H, J=15Hz), 1.91~1.75(m, 2H), 1.53(s, 3H), 1.33(t, 3H, J=7.0Hz)

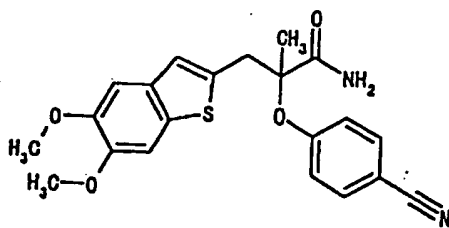
[反応2] 2-(5,6-ジメトキシベンゾチオフェン-2-イル)メチル-2-メチルマロン酸 N-シクロヘキシルアミドの合成



反応1で得られたエステル体(571mg, 1.3mmol)を実施例2と同様に処理し、表題の目的化合物(421mg, 77%)を白色結晶として得た。  
融点=134~135℃

<sup>1</sup>H-N.M.R.(CDCl<sub>3</sub>, 270MHz) δ=7.18(s, 1H), 7.10(s, 1H), 6.95(s, 1H), 6.10(d, 1H, J=8.6Hz), 3.92and3.91(2s, each 3H), 3.83-3.72(m, 1H), 3.65and3.26(2d, each 1H, J=15Hz), 1.94~1.66(m, 2H), 1.66-1.50(m, 1H), 1.58(s, 3H), 1.45-1.19(m, 2H), 1.19-0.91(m, 3H)

[実施例15] 2-(4-シアノフェニル)-3-(5,6-ジメトキシベンゾチオフェン-2-イル)-2-メチルプロパン酸アミドの合成: 例示化合物(62)



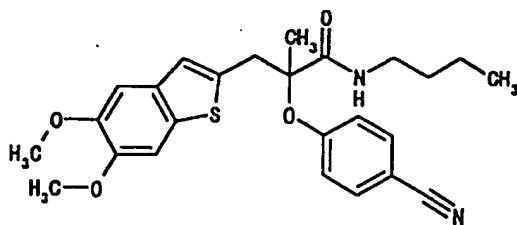
実施例2で得られたカルボン酸体(560mg, 1.41mmol)を実施例9と同様に処理し、表題の目的化合物(460mg, 82%)を白色結晶として

得た。

融点=178~180℃

$^1\text{H-N.M.R.}(\text{CDCl}_3, 270\text{MHz}) \delta = 7.61(\text{d}, 2\text{H}, J=8.8\text{Hz}), 7.21(\text{s}, 1\text{H}), 7.13-7.09(\text{m}, 3\text{H}), 6.99(\text{s}, 1\text{H}), 6.29\text{and}5.68(\text{sbs}, \text{each } 1\text{H}), 3.93\text{and}3.92(2\text{s}, \text{each } 3\text{H}), 3.58\text{and}3.45(2\text{d}, \text{each } 1\text{H}, J=15.4\text{Hz}), 1.57(\text{s}, 3\text{H})$

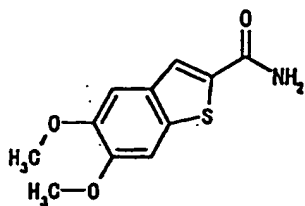
〔実施例16〕 2-(4-シアノフェニル)-3-(5,6-ジメトキシベンゾチオフェン-2-イル)-2-メチルプロパン酸N-nブチルアミドの合成:  
例示化合物(66)



実施例2で得られたカルボン酸体(630mg, 1.59mmol)およびn-ブチルアミン(581mg, 7.95mmol)を実施例10と同様に処理し、表題の目的化合物(650mg, 90%)を白色アモルファス固体として得た。

$^1\text{H-N.M.R.}(\text{CDCl}_3, 270\text{MHz}) \delta = 7.60(\text{d}, 2\text{H}, J=9.0\text{Hz}), 7.21(\text{s}, 1\text{H}), 7.13(\text{s}, 1\text{H}), 7.06(\text{d}, 2\text{H}, J=9.0\text{Hz}), 6.96(\text{s}, 1\text{H}), 6.27(\text{bt}, 1\text{H}, J=5.9\text{Hz}), 3.93\text{and}3.92(2\text{s}, \text{each } 3\text{H}), 3.53\text{and}3.43(2\text{d}, \text{each } 1\text{H}, J=15.1\text{Hz}), 3.28-3.11(\text{m}, 2\text{H}), 1.58(\text{s}, 3\text{H}), 1.30-1.22(\text{m}, 2\text{H}), 1.15-1.05(\text{m}, 2\text{H}), 0.76(\text{t}, 3\text{H}, J=7.3\text{Hz})$

〔参考例1〕 5,6-ジメトキシベンゾチオフェン-2-カルボン酸アミド

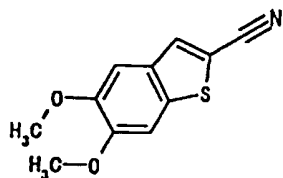


5, 6-ジメトキシベンゾチオフェン-2-カルボン酸 (15.4 g, 64.6 mmol) を実施例8の反応3と同様に処理し、表題の化合物 (13.7 g, 89%) を得た。

融点=212~214℃

<sup>1</sup>H-N.M.R.(DMSO-d<sub>6</sub>, 270MHz) δ =8.05(bs, 1H), 7.89(s, 1H), 7.53(s, 1H), 7.50(bs, 1H), 7.35(s, 1H), 3.84and3.83(2s, each 3H)

〔参考例2〕 5, 6-ジメトキシベンゾチオフェン-2-ニトリル [化41]

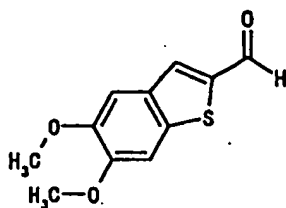


参考例1で得られたアミド体 (13.5 g, 56.9 mmol) をピリジン (70 ml) に溶解し、無水トリフルオロ酢酸 (40 ml) を10℃以下で滴下した。0℃で1時間攪拌の後、さらに水 (200 ml) を加え、析出した結晶をろ取し、表題の目的化合物 (11.2 g, 90%) を乳白色結晶として得た。

融点=121~123℃

<sup>1</sup>H-N.M.R.(DMSO-d<sub>6</sub>, 270MHz) δ =8.13(bs, 1H), 7.66(s, 1H), 7.48(s, 1H), 3.88and3.85(2s, each 3H)

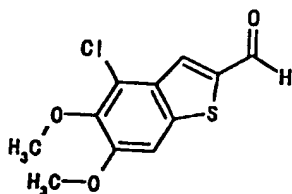
〔参考例3〕 5, 6-ジメトキシベンゾチオフェン-2-カルボキシアルデヒド



参考例2で得られたニトリル体 (5.0 g, 22.8 mmol) をトルエン (100 ml) に溶解し、窒素雰囲気下 $-5^{\circ}\text{C}$ にて1.0 M-ジイソブチルアルミニウム トルエン溶液 (48 ml, 48 mmol) を滴下した。室温にて2時間攪拌した後に、1 N-塩酸 (500 ml) に注加し、30分間攪拌した。塩化メチレン (500 ml) で抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後に、減圧濃縮を行って、表題の目的化合物 (4.23 g, 83%) を乳白色結晶として得た。  
融点= $150\sim 151^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-N.M.R.}$  (DMSO- $d_6$ , 270 MHz)  $\delta$  = 10.02 (s, 1H), 8.21 (bs, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 3.89 and 3.86 (2s, each 3H)

[参考例4] 4-クロロ-5,6-ジメトキシベンゾチオフエン-2-カルボキシアルデヒド



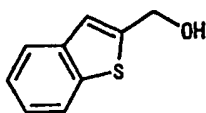
4-クロロ-5,6-ジメトキシベンゾチオフエン-2-カルボン酸 (4.61 g, 16.9 mmol) を用い、参考例1~3と同様に処理し、表題の目的化合物 (2.0 g, 46%) を乳白色結晶として得た。

融点= $164\sim 166^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-N.M.R.}$  (DMSO- $d_6$ , 270 MHz)  $\delta$  = 10.08 (s, 1H), 8.35 (bs, 1H), 7.81 (s, 1H),

3.95 and 3.85 (2s, each 3H)

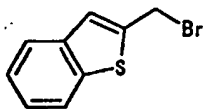
〔参考例5〕 ベンゾチオフェン-2-メタノール



水素化リチウムアルミニウム (712mg) を THF (15ml) に懸濁し、0℃にてベンゾチオフェン-2-カルボン酸 エチルエステル (2.06g, 10mmol) を THF (15ml) に溶解した溶液をゆっくり滴下した。0℃にて1時間攪拌の後、1N-塩酸 (150ml) を加え、15分間攪拌の後に酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後に、減圧濃縮し、表題の目的化合物 (1.51g, 92%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-N.M.R.}(\text{CDCl}_3, 270\text{MHz})$   $\delta$  = 7.86-7.67(m, 2H), 7.42-7.20(m, 3H), 4.91(s, 2H), 2.02(bs, 1H)

〔参考例6〕 ベンゾチオフェン-2-メチル ブロマイド

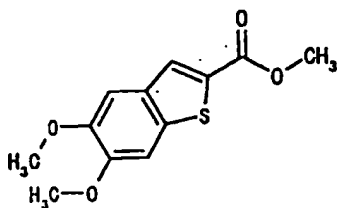


参考例5で得られたアルコール体 (821mg, 5mmol) を塩化メチレン (5ml) に溶解し、47%-臭化水素酸 (5ml) を加え、室温にて4時間攪拌した。反応液をクロロホルム (50ml) で希釈し、5%-重曹水で洗浄した。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に、減圧濃縮を行って、表題の目的化合物 (1.1 g, 97%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-N.M.R.}(\text{CDCl}_3, 270\text{MHz}) \delta = 7.83\text{--}7.66(\text{m}, 2\text{H}), 7.37\text{--}7.24(\text{m}, 3\text{H}), 4.77(\text{s}, 2\text{H})$

〔参考例7〕 5, 6-ジメトキシベンゾチオフエン-2-カルボン酸 メチルエ  
ルテル

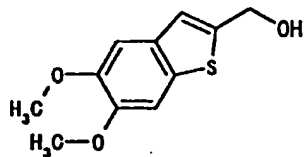


5, 6-ジメトキシベンゾチオフエン-2-カルボン酸 (2.41 g, 10 mmol) をメタノール (110 ml) 中、触媒量の硫酸 (2 ml) を作用させ、表題の目的化合物 (2.03 g, 79%) を白色結晶として得た。

融点=154~156°C

$^1\text{H-N.M.R.}(\text{CDCl}_3, 270\text{MHz}) \delta = 7.94(\text{s}, 1\text{H}), 7.25(\text{s}, 1\text{H}), 7.24(\text{s}, 1\text{H}), 3.98, 3.96\text{ and } 3.93(3\text{s}, \text{each } 3\text{H})$

〔参考例8〕 5, 6-ジメトキシベンゾチオフエン-2-メタノール [化47]



参考例7で得られたエステル体 (2.03 g, 8.0 mmol) を参考例5と同様に処理し、表題の目的化合物 (1.59 g, 89%) を淡桃色アモルファス固体として得た。

<sup>1</sup>H-N.M.R.(CDCl<sub>3</sub>, 270MHz) δ=7.25(s, 1H), 7.15(s, 1H), 7.09(s, 1H), 4.88(bs, 2H), 3.94 and 3.93(2s, each 3H), 1.94(bs, 1H)

〔試験例1〕 PPAR $\alpha$ およびPPAR $\gamma$ アゴニスト活性の評価 (in vitro)

式(1)で示される本発明化合物がPPAR受容体制御活性を有することは以下の実験で証明された。

PPAR $\alpha$ アゴニスト活性、PPAR $\gamma$ アゴニスト活性の測定

1) ヒトPPAR $\alpha$ ,  $\gamma$ 受容体を用いたルシフェラーゼアッセイの材料

全体の操作は基本的な遺伝子工学的手法に基づき、また、酵母One-ハイブリッド、または、Two-ハイブリッドシステムで常法となっている手法を活用した。

酵母の基本転写因子であるGal4蛋白の応答配列、UASを5回繰り返したエンハンサー配列とチミジンキナーゼ(TK)プロモーターの支配下にルシフェラーゼ遺伝子(luc)をもつレポータープラスミドとして、pGL2-UAS5-TK-lucを作製した。

すなわち、TKプロモーターをもつpRL-TK(商品名、プロメガ、カタログNo. E2241)を鋳型として、

5'プライマー(配列番号1) :

5'-GCTAGATCT(CGACGGAGTACTGTCCTCCGAGCT) x2CGAGGCCCGCCAGC GTCTTGTC-3'、3'

プライマー(配列番号2) :

5'-TTAAGCTTCTGCGGCACGCTGTTGACGCTGT  
TAAGCGGGTCGCTGCAGGG-3'

を用いてUASを2回繰り返したエンハンサー配列の下流にTKプロモーター(-105/+51)をコードするDNA断片をPCRにより増幅、XhoI-



HindIIIで切断後pGL2-Basic vector (商品名、Promega社、カタログNo. E1641) のルシフェラーゼ構造遺伝子の上流に位置するXhoI-HindIII部位に挿入しpGL2-UAS2-TK-lucを得た。

次に、Gal4応答配列を3回繰り返したエンサー配列の合成DNA (配列番号3) : 5'-ATTGGTAC (CGACGGAGTACTGTCCTCCGAGCT) x3AGATCTCGACをKpnIとBglIIで切断後pGL2-UAS2-TK-lucのKpnI-BglII部位に挿入してpGL2-UAS5-TK-lucを作製した。

酵母Gal4蛋白のDNA結合領域のカルボキシル末端に核内受容体ヒトPPAR $\alpha$ または、 $\gamma$ 受容体のリガンド結合領域を融合させたキメラ受容体蛋白を発現するベクターを以下の様に作製した。すなわち、pSG5 (商品名、STRATAGENE社、カタログNo. 216201) を基本発現ベクターとしてプロモーター・エンハンサー領域はそのままに、構造遺伝子をキメラ受容体のそれに交換した。

Gal4蛋白のDNA結合領域、1番目から147番目までのアミノ酸配列をコードするDNA下流にヒトPPAR $\alpha$ または $\gamma$ 受容体のリガンド結合領域をコードするDNAがフレームが合うように融合してpSG5 (商品名) のプロモーター・エンハンサー領域の下流に挿入した。この際発現したキメラ受容体が核内に局在すべく、ヒトPPAR $\alpha$ または $\gamma$ 受容体のリガンド結合領域のアミノ末端にはSV-40T-antigen由来の核移行シグナル、AlaProLysLysLysArgLysValGly (配列番号4) を配するようなDNA配列とした。

ヒトPPAR $\alpha$ または $\gamma$ 受容体のリガンド結合領域として用いた構造遺伝子部分は、R. Mukherjeeら (J. Steroid Biochem. Molec. Biol., Vol. 51, P157 (1994) 参照)、M. E. Greenら (Gene Expression, Vol. 4, P281 (1995) 参照) に記載されたヒトPPAR受容体の構造比較から、

ヒトPPAR $\alpha$ リガンド結合領域: Ser<sup>167</sup>—Tyr<sup>468</sup>

ヒトPPAR $\gamma$ リガンド結合領域: Ser<sup>176</sup>—Tyr<sup>478</sup>

(ヒトPPAR $\gamma$ 1受容体、ヒトPPAR $\gamma$ 2受容体ではSer<sup>204</sup>—Tyr<sup>506</sup>に相当し、全く同じ塩基配列である。)をコードするDNAを使用した。また、基本転写に対する影響をモニターすべく、PPARリガンド結合領域を欠失したGal4蛋白のDNA結合領域、1番目から147番目のアミノ酸配列とSV-40T-antigenの核移行シグナルのみをコードするDNAを有する発現ベクターも併せて調製した。

## 2) ヒトPPAR $\alpha$ または $\gamma$ 受容体を用いたルシフェラーゼアッセイ

宿主細胞として用いたCV-1細胞は常法に従って培養した。すなわち、ダルベッコ改変イーグル培地(DMEM)に牛胎児血清(Intergen社、カタログNo. 1020-90)を終濃度10%になるように添加し、さらに終濃度50U/mlのペニシリンGと50 $\mu$ g/mlの硫酸ストレプトマイシンを加えた培地にて、5%炭酸ガス中、37℃で培養した。

トランスフェクションの前日に、細胞を予め24ウエルプレートに1.5 $\times$ 10<sup>5</sup> cells/well播種しておき、LipofectAMINE(商品名、GIBCOBRL社、カタログNo. 26300-61)を使用してトランスフェクションを行った。すなわち、1ウエルあたり、40 $\mu$ lの無血清培地Opti-MEM(商品名、GIBCOBRL、カタログNo. 31985-070)にレポータープラスミド100ng、Gal4-PPAR発現ベクター12.5ng、内部コントロールとしてのpRL-TK(商品名)200ng、キャリアDNAとしてpGEM-3Zf(+)(商品名、プロメガ社、カタログNo. P2271)287.5ngとLipofectAMINE(商品名、GIBCOBRL社、カタログNo. 26300-61)2.6 $\mu$ lをよく混合後、170.2 $\mu$ lのOpti-MEM(商品名)を加え、PBS(Phosphate Buffered Saline)とOpti-MEM(商品名)で洗浄した上記細胞に添加した。37℃で16時間培養後、本発明化合物を添加したDMEM-10%活性炭・デキストラン処理牛胎児血清(商品名、HyClone、カタロ

グ番号、SH30068.03)に置換し、37℃で24時間培養、細胞を融解させ、常法に従ってルシフェラーゼ活性を測定した。

PPAR $\alpha$ アゴニスト活性に関しては、PPAR $\alpha$ に対して有意にルシフェラーゼ遺伝子の転写を活性できる陽性対照化合物Wy-14,643 (Cell, vol. 83, P813 (1995), J. Biol. Chem., Vol. 270, P12953 (1995), Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. Vol. 94, P4312 (1997), J. Biol. Chem., Vol. 272, P3406 (1997) 参照) 10  $\mu$ M添加時のルシフェラーゼ活性を100としたときの本発明化合物0.1、1.0、10  $\mu$ M添加時の相対活性を表1に示した。

表 1.

PPAR $\alpha$ アゴニスト活性

化合物番号	相対活性		
	0.1 $\mu$ M	1 $\mu$ M	10 $\mu$ M
実施例 1 (57)	0.2	0.2	0.5
実施例 2 (60)	0.1	0.1	66.4
実施例 3 (55)	13.2	116.2	111.2
実施例 4 (82)	0.3	2.9	248.8
実施例 5 (91)	0.2	0.3	0.7
実施例 6 (94)	0.1	0.1	0.1
実施例 7 (96)	NT	NT	NT
実施例 8 (99)	0.1	0.1	0.2
実施例 9 (101)	NT	NT	NT
実施例 10 (105)	0.1	0.1	20.7
実施例 11 (106)	0.1	0.2	0.3
実施例 12 (109)	0.2	0.2	0.2
実施例 13 (110)	0.2	0.2	0.1
実施例 14 (119)	0.2	0.2	0.6
実施例 15 (62)	0.2	0.2	0.1
実施例 16 (66)	0.2	0.2	0.1

NT=Not Tested

PPAR $\gamma$ アゴニストに関しては、PPAR $\gamma$ に対して有意にルシフェラーゼ遺伝子の転写を活性できる陽性対照化合物Pioglitazone(Cell, Vol. 83, P803 (1995)、J. Biol. Chem. Vol. 270, P12953 (1995) 参照) 1  $\mu$ M添加時ルシフェラーゼ活性を100とした時の本発明化合物0.1、1.0、10  $\mu$ M添加時の相対活性を表2に示した。

表 2.

PPAR $\gamma$ アゴニスト活性

化合物番号	相対活性		
	0.1 $\mu$ M	1 $\mu$ M	10 $\mu$ M
実施例 1 (57)	0.4	3.2	81.5
実施例 2 (60)	17.8	81.9	78.7
実施例 3 (55)	9.5	86.7	86.1
実施例 4 (82)	8.0	68.0	69.9
実施例 5 (91)	0.3	0.3	3.1
実施例 6 (94)	1.2	19.0	60.1
実施例 7 (96)	NT	NT	NT
実施例 8 (99)	0.3	0.3	0.3
実施例 9 (101)	NT	NT	NT
実施例 10 (105)	1.2	2.1	31.2
実施例 11 (106)	0.3	0.3	0.3
実施例 12 (109)	0.3	0.3	0.5
実施例 13 (110)	0.3	0.3	0.4
実施例 14 (119)	0.3	0.3	0.5
実施例 15 (62)	0.5	0.4	1.1
実施例 16 (66)	0.4	0.4	0.3

[試験例2] インスリン刺激による糖取り込みをhTNF $\alpha$ が抑制する現象を化合物が解除する作用の評価試験 (in vitro)

式(1)で示される本発明化合物が、インスリン刺激による糖取り込みをhTNF $\alpha$ が抑制することを解除する作用、を有することは以下の実験で証明された。

3T3-L1脂肪細胞でのインスリン刺激によるグルコースの取り込みをhTNF $\alpha$ が抑制する現象を化合物が解除する作用は、培地中のグルコース濃度の測定により検討した。

即ち、マウス3T3-L1線維芽細胞(大日本製薬製)を10%牛血清を含む

ダルベッコ改変イーグル培地 (DMEM) に懸濁し24穴コラーゲンコートプレートに播種してコンフルエントまで培養した。その後更に2日間培養した後 (この培養が終了した日を分化誘導0日目とした)、培地を分化誘導培地 (10%牛胎児血清、0.5mM 3-isobutyl-1-methyl-xanthine、0.25 $\mu$ M dexamethasone、1 $\mu$ g/ml インスリンを含むDMEM) に交換して40時間培養した。分化誘導2日目で10%牛胎児血清、1 $\mu$ g/ml インスリンを含むDMEMに培地交換し、分化誘導4日目で10%牛胎児血清、50ng/ml インスリンを含むDMEMに培地交換して培養した。細胞が脂肪細胞に十分に分化した分化誘導7日目に、10%牛胎児血清、50ng/ml インスリン、5ng/ml hTNF $\alpha$ を含むDMEMに本発明化合物を添加し培養した。本発明化合物はDMSOに溶解した後、DMSOの終濃度が0.1%となるよう培地に添加した。分化誘導9日目に本発明化合物を含む分化誘導7日目と同組成の培地に交換した。以上の培養においては、コンタミネーション防止のため培地には全て50U/ml ペニシリンG、50 $\mu$ g/ml 硫酸ストレプトマイシンを添加し、培養は37 $^{\circ}$ C、5%炭酸ガス中で行なった。

分化誘導11日目に血清の影響を除く目的で培地を2%牛血清アルブミン (BSA) を含むDMEM培地に交換し、4時間培養した。培地を除去し、0.1% BSA、180mg/l グルコースを含むKrebs-Ringer buffer (1.2mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、4.7mM KCl、118mM NaCl、25mM NaHCO<sub>3</sub>、2.5mM CaCl<sub>2</sub>、pH7.4) で細胞を洗浄した後、0.1%BSA、180mg/l グルコース、0.5ng/ml インスリンを含むKrebs-Ringer bufferを1ウェル当たり300 $\mu$ l 添加し、37 $^{\circ}$ C、5%炭酸ガス中で3時間培養した。

糖取り込みの指標である培養上清中のグルコース濃度はグルコースCIIテストワコー (和光純薬工業社製) によって測定した。

本発明にかかる化合物 (10 $\mu$ M) の活性 (hTNF $\alpha$ 誘起糖取り込み抑制の解除作用) は陽性対照化合物 (Pioglitazone 10 $\mu$ M) の活性を100として相対値で表示した。その結果を表3に示す。

表 3.

hTNF $\alpha$ による糖代謝抑制の化合物による解除

化合物番号	相対活性
実施例 1	NT
実施例 2	103
実施例 3	87
実施例 4	132
実施例 5	10
実施例 6	84
実施例 7	20
実施例 8	0
実施例 9	30
実施例 10	115
実施例 11	5
実施例 12	0
実施例 13	5
実施例 14	18
実施例 15	NT
実施例 16	NT

NT= Not Tested

〔試験例 3〕 糖尿病モデルマウス (KKAyマウス) を用いた血糖低下および脂質低下作用の評価試験 (in vivo)

個別ケージに入れた 2 型糖尿病マウス「KK-Ay/Ta Jci」(雄性、日本クレア、10 週令、1 群 5 匹) を用いた。試験開始 1 日目午前中に、眼窩静脈から血液を採取した。血糖値は、血液の過塩素酸による除蛋白の後、遠心上清を新ブラットシュガーテスト (ベーリンガーマンハイム) を用いて測定した。また、血液を遠心して血漿を調製し、血漿中のトリグリセライド濃度及び遊離脂肪酸濃度をそれぞれ、トリグリセライド E-テストワコー及び NEFA-C テストワコー (和光純薬工業 (株)) を用いて測定した。各群の血糖値が等しくなるように群分けした後、実施例 2 の化合物を 0.5% CMC 水溶液に懸濁し、1 日 1 回、4 日間経口投与した。試験 5 日目に採血し、血糖値、トリグリセライド濃度及び遊離脂肪酸濃度を測定した。尚、0.5% CMC 水溶液のみを投与した群を対照群とし、陽性対照群としてピオグリタゾンを用いた。各群のパラメーターの低下率は次式で算出した。結果を表 4 に示す。

表 4.

KKAy マウスを用いた in vivo 血糖低下および脂質低下作用の評価結果

化合物群	投与量 (mg/kg)	血糖低下率 (%)	トリグリセライド低下 率 (%)	遊離脂肪酸低下 率 (%)
対照群	-	7	-11	-7
実施例4	30	58	85	69
ピオグリタゾン	30	28	60	49

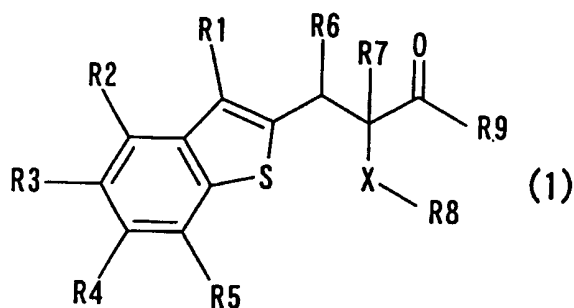
低下率 (%) = {1 - (各群の5日目のパラメーター) / (各群の1日目のパラメーター)} × 100

## 産業上の利用可能性

本発明化合物は新規物質であり、実施例および試験例で示したように核内転写因子であるPPAR $\alpha$ または $\gamma$ を強く作動させる。また、低毒性であることからPPAR $\alpha$ または $\gamma$ に關与する各種疾患に対する予防または治療薬として有用性が期待される。

## 請 求 の 範 囲

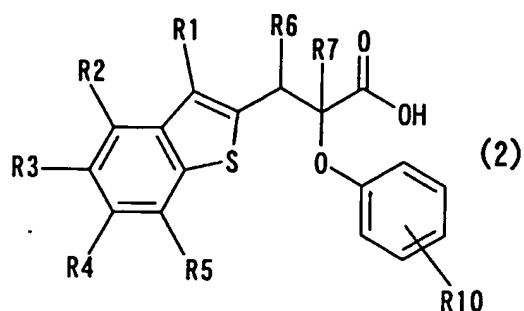
## 1. 式 (1)



(式中、R1, R2, R3, R4, R5は互い独立して水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～4の低級アルキルオキシ基、ニトロ基、カルボキシ基、置換されても良いカルバモイル基、炭素数1～4の低級アルコキシカルボニル基、置換されても良いフェノキシ基、チオール基、炭素数1～4の低級アルキルチオール基、置換されても良いフェニルチオ基、炭素数1～4の低級アルキル基で置換されてもよいアミノ基、炭素数1～4の低級アルキルカルボニル基で置換されたアミノ基または置換されてもよいベンゾイル基で置換されたアミノ基を示し、R6は水素原子または炭素数1～4の低級アルキル基を示し、R7は水素原子、炭素数1～4の低級アルキル基または炭素数1～4の低級アルキルオキシ基を示し、さらに、R6とR7は直接結合して炭素-炭素二重結合を形成しても良く、R8は水素原子、炭素数1～4の低級アルキル基、置換されてもよいフェニル基、炭素数1～4の低級アルキルオキシ基、炭素数1～4の低級アルキル基で置換されてもよいアミノ基または置換されてもよいフェニルアミノ基を示し、R9は水酸基、炭素数1～4の低級アルキルオキシ基、置換されてもよいフェニルオキシ基、炭素数1～4の低級アルキル基で置換されてもよいアミノ基または置換されてもよいフェニルアミノ基を示し、Xは酸素原子、硫黄原子またはカルボニル基を示す。) で表されるベンゾチオフェン誘導体または薬理的に許容される塩。

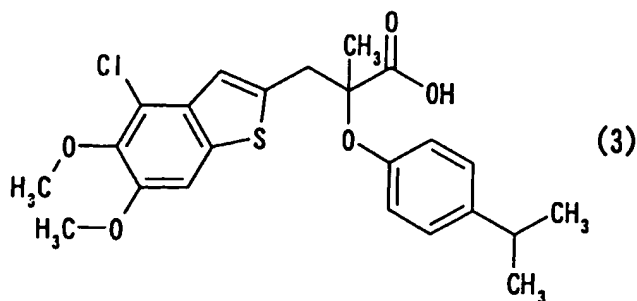
## 2. 式 (2)





(式中R 1、R 2、R 3、R 4、R 5、R 6およびR 7は請求項1と同義。R 1  
Oは水素原子、水酸基、炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～4の低級ア  
ルコキシ基、ニトロ基、ハロゲン原子、カルボキシル基、炭素数1～4の低級ア  
ルコキシカルボニル基、置換されても良いフェニル基、置換されても良いアミノ  
基置換されてもよいカルバモイル基または置換されても良いアミノ基を示す。  
)で表されるベンゾチオフェン誘導体または薬理学的に許容される塩。

### 3. 式 (3)



で表されるベンゾチオフェン誘導体および薬理学的に許容される塩。

4. 請求項1、2または3に記載のベンゾチオフエン誘導体を有効成分として含有する核内転写因子であるペルオキシソーム増殖活性化受容体 (PPAR)  $\alpha$  または  $\gamma$  作動薬。
5. 請求項1、2または3に記載のベンゾチオフエン誘導体を有効成分として含有する糖尿病予防または治療薬。
6. 請求項1、2または3に記載のベンゾチオフエン誘導体を有効成分として含有する高脂血症予防または治療薬。
7. 請求項1、2または3に記載のベンゾチオフエン誘導体を有効成分として含有する動脈硬化症予防または治療薬。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/02170

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D333/60, A61K31/381, 5377, A61P43/00, 3/06, 9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D333/60, A61K31/381, 5377, A61P43/00, 3/06, 9/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Chemical Abstracts, vol.71, abstract no.31697 (RN=30126-02-4) & J. Chem. Soc., C, (1970), (18), pp.2431-5	1
A	WO, 97/31907, A1 (GLAXO GROUP LTD.), 04 September, 1997 (04.09.97), & AU, 9720935, A & ZA, 9701645, A & NO, 9803940, A & EP, 888317, A1 & CZ, 9802750, A & SK, 9801163, A & CN, 1218460, A & BR, 9707786, A & JP, 2000-507216, A & NZ, 331381, A & KR, 99087321, A & TW, 391958, A	1-7
A	EP, 540051, A1 (DAIICHI PHARM. CO., LTD.), 05 May, 1993 (05.05.93), & AU, 9227470, A & NO, 9204164, A & CA, 2081836, A & FI, 9204932, A & CZ, 9203276, A & ZA, 9208276, A & JP, 5-208946, A & TW, 210998, A & CN, 1072677, A & NZ, 244936, A & US, 5576343, A & US, 5620991, A & JP, 10-291931, A & US, 5866577, A	1-7

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
08 May, 2001 (08.05.01)

Date of mailing of the international search report  
22 May, 2001 (22.05.01)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## International application No.

**C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>1</sup> C07D333/60, A61K31/381, 5377, A61P43/00, 3/06, 9/10

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>1</sup> C07D333/60, A61K31/381, 5377, A61P43/00, 3/06, 9/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Chemical Abstracts, vol. 71, abstract no. 31697 (RN=30126-02-4) & J. Chem. Soc., C, (1970), (18), p. 2431-5	1

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08.05.01

国際調査報告の発送日

22.05.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4P 9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 97/31907, A1 (GLAXO GROUP LTD.), 4. 9月. 1997 (04. 09. 97) & AU, 9720935, A&ZA, 9701645, A& NO, 9803940, A&EP, 888317, A1& CZ, 9802750, A&SK, 9801163, A& CN, 1218460, A&BR, 9707786, A& JP, 2000-507216, A&NZ, 331381, A& KR, 99087321, A&TW, 391958, A	1-7
A	EP, 540051, A1 (DAIICHI PHARM. CO., LTD.), 5. 5 月. 1993 (05. 05. 93) & AU, 9227470, A&NO, 9204164, A& CA, 2081836, A&FI, 9204932, A& CZ, 9203276, A&ZA, 9208276, A& JP, 5-208946, A&TW, 210998, A& CN, 1072677, A&NZ, 244936, A& US, 5576343, A&US, 5620991, A& JP, 10-291931, A&US, 5866577, A& IL, 103564, A&SK, 9203276, A& US, 5962685, A&SG, 78251, A	1-7

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**This Page Blank (uspto)**